



ARLINDO UGULINO NETTO
MEDICINA – P4 – 2009.1



FARMACOLOGIA

INTRODUÇÃO À FARMACOLOGIA

(Professora Edilene Bega)

A **farmacologia** (do grego: *fármacon*, "droga"; *lógos*, sintetizado em "ciência") é a ciência que estuda como as substâncias químicas reagem com os organismos vivos. Se essas substâncias têm propriedades medicinais, elas são referidas como "substâncias farmacêuticas" ou **fármacos**. O campo abrange a composição de remédios, propriedades de remédios, interações, toxicologia e efeitos desejáveis que podem ser usados no tratamento de doenças.

Esta ciência engloba o conhecimento da história, origem, propriedades físicas e químicas, associações, efeitos bioquímicos e fisiológicos, mecanismos de absorção, biotransformação e excreção dos fármacos para seu uso terapêutico ou não.

Os estudos da farmacologia são embasados em uma **metodologia experimental** por meio do emprego de animais de laboratório. Os conhecimentos obtidos nesses testes experimentais requerem noções de: fisiologia, bioquímica e patologia.



HISTÓRICO

O homem pré-histórico já conhecia os efeitos benéficos ou tóxicos de materiais de origem vegetal e animal, descritos na China e no Egito. Porém pouco se sabia e boa parte dos remédios tornava-se inútil na cura de algumas doenças, outros até eram prejudiciais. As tentativas eram em torno da exploração da Biologia e das doenças, não se recorria à experimentação e observação.

Hipócrates (460 - 370 a.C.), Galeno (131 – 201 d.C.) e Paracelsus (1493 – 1541 d.C.) foram os primeiros de suas respectivas épocas a descreverem um vínculo da prática médica com a utilização da farmacologia. Mesmo assim, não receberam a devida atenção.

Voltaire (1694 – 1778) afirmou que “os médicos prescrevem medicamentos sobre os quais sabem pouco, para doenças das quais sabem muito menos, para o organismo humano, de que não sabem nada”, na tentativa de demonstrarem sua indignação diante da negligência médica de seu tempo quando se discutia assuntos da até então pouco explorada farmacologia. Depois de algum tempo, algumas descobertas foram fundamentais para destacar a importância que esse novo ramo da ciência traria ao mundo. Essas descobertas foram embasadas, principalmente, no estudo das propriedades farmacológicas de algumas plantas.

OBS¹: Medicamentos sintéticos são aqueles que tiveram sua estrutura química alterada em laboratório, levando em consideração que eles possuíam uma estrutura química original (protótipo). Essa modificação foi necessária ora pra aumentar o seu poder de ação, ora para diminuir efeitos tóxicos, dentre outros motivos. Alguns exemplos de medicamentos sintéticos cujo protótipo é originado de um precursor químico vegetal:

- ✓ **Papaver somniferum**: Por volta de 1803, o cientista alemão Frederick Sertuener, obteve um alcaloide de efeito muito intenso – a **morfina**. O ópio era retirado a partir do látex encontrado nas cápsulas da papoula (*Papaver somniferum*) que não atingiram a maturação.
- ✓ **Pilocarpus pennatifolius**: Pilocarpina é um alcaloide extraído das folhas da planta jaborandi uma espécie vegetal disponível somente no Brasil. Natural em algumas regiões do norte/nordeste do Brasil, especificamente entre o Maranhão e o Piauí, que tem folhas claras podendo chegar até dois metros de altura.
- ✓ **Atropa belladonna**: Apesar de seu elevado potencial de intoxicação, essa planta é utilizada na produção de alguns medicamentos, devido a presença de um alcaloide chamado atropina em suas folhas.
- ✓ **Salgueiro Branco (*Salix alba*)**: Em 1889, o ácido acetilsalicílico, substância sintética, foi totalmente feita com base na estrutura química de uma substância natural isolada do salgueiro.

GLOSSÁRIO

- **Fármacos**: substâncias ativas com ação terapêutica.
- **Medicamento**: “Consiste em toda a substância ou composição com propriedades curativas ou preventivas das doenças ou dos seus sintomas, do Homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções orgânicas.” (Dec.- lei 72/91 de 8 Fevereiro)
- **Biodisponibilidade**: o termo biodisponibilidade é usado para descrever a função e concentração de uma dose administrada de uma droga não alterada que atinge a circulação sistêmica. É uma das principais propriedades farmacocinéticas das drogas. Por definição, quando uma medicação é administrada intravenosamente, sua biodisponibilidade é de 100%. Entretanto, quando uma medicação é administrada por outras vias (como a via oral, por exemplo), sua biodisponibilidade diminui (devido à absorção incompleta e ao metabolismo de primeira

passagem). A biodisponibilidade é uma das ferramentas essenciais da farmacocinética, já que seu valor deve ser considerado quando se calcula as doses para administração de drogas por vias não-intravenosas.

- **Substância tóxica:** agente capaz de causar danos, de tal ordem intensos, que a vida pode ser posta em risco, podendo promover morte ou sequelas persistentes.
- **Formas farmacêuticas:** misturas de fármacos (substância ativa) com outras substâncias, excipientes e adjuvantes.
- **Excipiente:** farmacologicamente inativa. Ex: vaselina
- **Adjuvante:** substância que permite a absorção mais fácil do fármaco ou que tem a função de facilitar ação do mesmo.
- **Especialidade farmacêutica:** medicamentos fabricados industrialmente e introduzidos no mercado com denominações e acondicionamentos próprios – Autorização de Introdução Mercado (AIM). Em outras palavras, a especialidade farmacêutica é o “nome comercial” do fármaco.
- **Fórmulas magistrais:** preparados na farmácia por farmacêutico, destinado a um doente específico.
- **Tempo de meia vida ($t_{1/2}$):** tempo gasto para a remoção de 50% do total administrado do fármaco.
- **Dose:** é a quantidade a ser administrada de uma vez a fim de produzir efeitos terapêuticos
 - Dose letal: leva o organismo a falência (morte) generalizada.
 - Dose Máxima: É a maior quantidade de uma droga capaz de produzir efeitos terapêuticos.
 - Dose Mínima: É a menor quantidade de uma droga capaz de produzir efeitos terapêuticos.
 - Dose tóxica: É a maior quantidade de uma droga que causa efeitos adversos.
- **Posologia:** consiste no estudo das doses.

USO ADEQUADO DOS MEDICAMENTOS

- ✓ No procedimento de obtenção do produto.
- ✓ Na indicação após diagnóstico e avaliação do paciente.
- ✓ No uso correto quanto à dose e o esquema posológico do ponto de vista alopático.

DIVISÕES DA FARMACOLOGIA

- ✓ Farmacologia Geral: estuda os conceitos básicos e comuns a todos os grupos de drogas.
- ✓ Farmacologia Especial: estuda as drogas em grupos que apresentam ações farmacológicas semelhantes. Ex.: farmacologia das drogas autonômicas (que atuam no SNC).
- ✓ Farmacologia Clínica: emprego, indicações e circunstâncias do uso de dadas substâncias na cura de enfermidades.
- ✓ Farmacognosia: estuda a droga no seu estado natural de matéria-prima (mineral, vegetal, etc).
- ✓ Farmacotécnica: estuda o modo de preparo dos medicamentos.
- ✓ Farmacodinâmica: estuda o mecanismo de ação das drogas e efeitos bioquímicos e fisiológicos por elas produzidos no organismo. Esse estudo faz uso dos receptores e sítios de ação desses fármacos, que apresentarão uma atividade intrínseca.
- ✓ Farmacocinética: estuda o movimento da droga no organismo. É por ela que serão discutidos os meios de absorção, distribuição, metabolização (efeito de primeira passagem e ciclo entero-hepático) e excreção dos fármacos.
- ✓ Farmacovigilância: significa o acompanhamento dos efeitos do fármaco no intuito de observar efeitos colaterais.
- ✓ Química farmacêutica
- ✓ Toxicologia

FARMACOCINÉTICA: DESTINO DOS FÁRMACOS NO ORGANISMO

Qualquer substância que atue no organismo ser vivo pode ser absorvida por este, distribuída pelos diferentes órgãos, sistemas ou espaços corporais, modificada por processos químicos e finalmente eliminada, sem que necessariamente seja obedecida essa hierarquia de eventos. A farmacologia estuda estes processos e a interação dos fármacos com o homem e com os animais, os quais se denominam:

- **Absorção:** Para chegar à circulação sanguínea o fármaco deve passar por alguma barreira dada pela via de administração, que pode ser: cutânea, subcutânea, respiratória, oral, retal, muscular. Ou pode ser inoculada diretamente na circulação pela via intravenosa, sendo que neste caso não ocorre absorção.

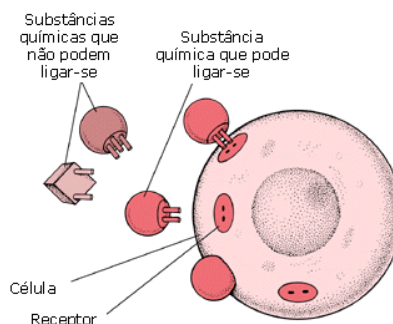


- **Distribuição:** Uma vez na corrente sanguínea o fármaco, por suas características de tamanho e peso molecular, carga elétrica, pH, solubilidade, capacidade de união a proteínas se distribui pelos distintos compartimentos corporais.
- **Metabolismo (Biotransformação):** Muitos fármacos são transformados no organismo por ação enzimática. Essa transformação pode consistir em degradação (oxidação, redução, hidrólise), ou em síntese de novas substâncias como parte de uma nova molécula (conjugação). O resultado do metabolismo pode ser a inativação completa ou parcial dos efeitos do fármaco ou seu aumento e ainda mudanças nos efeitos dependendo da substância sintetizada. Alguns fatores alteram a velocidade da biotransformação, tais como, inibição enzimática, indução enzimática, tolerância farmacológica, idade, patologias, diferenças de idade, sexo e espécie. A metabolização do fármaco preocupa-se em identificar se o mesmo sofrerá ou não efeito de primeira passagem e se passa pelo ciclo entero-hepático.
- **Excreção:** Finalmente, o fármaco é eliminado do organismo por meio de algum órgão excretor. Os principais são rins e fígado, mas também são importantes a pele, as glândulas salivares e lacrimais. Ocorre também a excreção pelas fezes.

FARMACODINÂMICA

A **farmacodinâmica** é a área da **farmacologia** que estuda o efeito de uma determinada droga (ou fármaco, ou medicamento) em seu tecido-alvo, ou simplesmente estuda como uma droga age no tecido-alvo. Entende-se tecido-alvo como o órgão ou sítio onde uma determinada droga tem efeito. Como exemplo da farmacodinâmica de algumas drogas, temos:

- ✓ **Cocaína:** a cocaína, após sua administração e a biotransformação (farmacocinética), atinge os sítios cerebrais onde há a presença de Dopamina e Serotonina. A cocaína, então, se liga à bomba de recaptação destes neurotransmissores aumentando sua quantidade na fenda sináptica, agonizando-os. O aumento destas monoaminas, no sistema de recompensas do cérebro, e em outras áreas onde há Dopamina e Serotonina, são responsáveis pelo prazer, o que é um fator para a dependência desta droga e pelos efeitos euforizantes da cocaína.
- ✓ **Fluoxetina:** a fluoxetina tem a farmacodinâmica muito semelhante com a da cocaína, porém sem a ação no sistema dopaminérgico. A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), ou seja, ela se liga nas bombas de recaptação da serotonina, aumentando sua quantidade na fenda sináptica.
- ✓ **IMAO:** Os IMAO (inibidores da mono-amino-oxidase) são antidepressivos responsáveis, também, pelo aumento de monoaminas (como a Serotonina e a Dopamina). Porém sua ação se dá na inibição de uma enzima responsável pela biotransformação da dopamina e serotonina chamada mono-amino-oxidase, aumentando, assim, o número destas mono-aminas.



VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

As vias de administração tratam do método pelo qual os fármacos são introduzidos no organismo. Basicamente, para se optar entre uma via ou outra, leva-se em consideração o efeito do fármaco: se é **local** ou **sistêmico**. A droga injetada em via sistêmica nunca apresentará um trajeto ou destino definido, ou seja, é inevitável que o fármaco se distribua por todo o sistema (salvo no SNC em que há a barreira hematoencefálica). Deve-se ressaltar que só é considerado via sistêmica quando o fármaco alcança a artéria aorta.

Qualquer porção que é depositada via o TGI, é classificada como enteral. Aquelas que são distribuídas ao organismo mas sem passar pelo TGI são classificadas como parenterais (“paralelamente” à via enteral).

- **Enteral:** oral, sublingual e retal.
 - **Via oral:** Como a administração oral de medicamentos é segura, mais conveniente e menos dispendiosa, a maior parte das medicações é normalmente administrada por esta via. As medicações para administração oral são disponíveis em muitas formas: comprimidos, comprimidos de cobertura entérica, cápsulas, xaropes, elixires, óleos, líquidos, suspensões, pós e grânulos. As medicações orais são algumas vezes prescritas em doses maiores que seus equivalentes parenterais, porque após absorção através do trato gastrointestinal, elas são imediatamente metabolizadas no fígado antes de atingir a circulação sistêmica, diminuindo assim efeitos adversos. A administração oral é contra-indicada em pacientes inconscientes, náuseas e vômitos, bem como naqueles incapazes de engolir.
 - **Sub-lingual:** Permite a retenção do fármaco por tempo mais prolongado. Propicia absorção rápida de pequenas doses de alguns fármacos, devido ao suprimento sanguíneo e a pouca espessura da mucosa absorptiva, permitindo a absorção direta na corrente sanguínea. O dinitrato de isossorbida (5mg) é uma medicação administrada via sublingual em casos de Crise de Angina do Peito, situação de emergência que pode acometer alguns pacientes durante uma intervenção odontológica. As formas farmacêuticas são geralmente comprimidos que devem ser dissolvidos inteiramente pela saliva, não devendo ser deglutidos.

- Retal: É utilizada em pacientes que apresentam vômitos, estão inconscientes ou não sabem deglutir. As formas farmacêuticas empregadas são soluções, suspensões e supositórios. Suas maiores limitações de uso são: incômodo de administração, possibilidade de efeitos irritativos para a mucosa e absorção errática devido à pequena superfície absorviva e incerta retenção no reto.
- **Parenteral Direta:** Depositado no organismo de forma que não seja no TGI, mas por meio de uma injeção. Subcutânea, Intramuscular, Intravenosa e Intra-tecal.
- **Parenteral Indireta:** Depositado no organismo de forma que não seja no TGI e sem o uso de injeções. Epitélios e Inalação

OBS²: Biodisponibilidade. Consiste na fração da dose administrada que atinge a circulação sistêmica na sua forma ativa, estando disponível para ser distribuída e causar seus efeitos. Relaciona-se apenas com a proporção total de fármaco que alcança a circulação, desprezando a velocidade de absorção.

OBS³: Efeito de primeira passagem: Efeito sobre o fármaco, resultante de sua passagem pelo fígado antes de alcançar a via sistêmica, que pode inativá-lo. A **depuração hepática** (*clearance* hepático) acontece quando o fígado retira moléculas do fármaco, inativando-o, ou seja, o fármaco perde a capacidade de reconhecer seu sítio ativo.

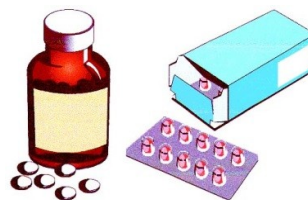
VIA ENTERAL ORAL

Ocorre pouca absorção até que o fármaco chegue ao intestino delgado. Ácidos e bases fracos são bem absorvidos; ácidos e bases fortes são pouco absorvidos. Em outras palavras, fármacos com $3 < pK < 10$ são melhor absorvidos no intestino.

Pode-se utilizar a via oral para se realizar um efeito local do fármaco (como fármacos utilizados via oral que combatem a ulcera gástrica, por exemplo) ou um efeito sistêmico (analgésicos e hipertensivos, por exemplo).

Por essa via, há 100% de possibilidade do fármaco sofrer efeito de primeira passagem. Cerca de 75 % de um fármaco são absorvidos em 1-3 h depois de utilizado essa via. Os **fatores que influem nesse tempo:**

- ✓ Motilidade gastrointestinal: quando elevada (acima da velocidade de contração fisiológica), diminui o tempo de contato dos fármacos com a parede do TGI, o que dificulta a absorção desses fármacos (ver OBS³ - Absorção e pH dos fármacos). A motilidade pode ser influenciada por medicamentos (**Ex:** atropina: inibe a motilidade por ser um bloqueador muscarínico) ou pela própria alimentação (**Ex:** alimentos ricos em fibras aumentam a peristalsia);
- ✓ Fluxo sanguíneo esplâncnico: importante por distribuir os fármacos depositados no TGI para a via sistêmica;
- ✓ Tamanho das partículas e formulação farmacêutica. É importante que a cápsula de medicamentos encapsulados não seja retirada para a sua administração pois ela participa de uma série de cálculos farmacológicos relacionados com a sua absorção no momento e local certo.
- ✓ Fatores físico-químicos: caráter ácido ou básico do fármaco (ver OBS³ - Absorção e pH dos fármacos).



OBS⁴: Os **movimentos gastrointestinais** podem reduzir (antagonistas muscarínicos, por exemplo) ou aumentar a absorção (pró-cinéticos aumentam). A presença de alimentos ou distúrbios que provoquem estase gástrica podem retardar a absorção.

OBS⁵: Vantagens e desvantagens da administração enteral via oral:

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Auto-administração; ✓ Econômica; ✓ Indolor; ✓ Confortável; ✓ É possível remover o medicamento; ✓ Efeitos locais e sistêmicos; 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Absorção pode ser ineficiente; ✓ Período de latência médio a longo prazo; ✓ Ação dos sucos digestivos; ✓ Sabor; ✓ pH do meio pode alterar; ✓ Pode sofrer efeito de primeira passagem.

VIA ENTERAL SUBLINGUAL

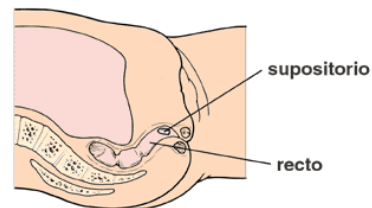
A via sublingual se baseia na administração do fármaco através dos capilares sublinguais. É quase remota a possibilidade de o fármaco sofrer efeito de primeira passagem por essa via. É útil quando:

- ✓ O fármaco é instável em pH gástrico;
- ✓ Existe **necessidade de resposta rápida:** embora seja uma região pequena, é bastante vascularizada, o que faz com que o fármaco entre na sua totalidade imediatamente para a via sistêmica sem que haja um efeito de primeira passagem no fígado. Com isso, a biodisponibilidade de fármacos administrados via sublingual é quase que totalmente constante, salvo em casos de deglutição de parte do medicamento.
- ✓ Quando o fármaco é rapidamente metabolizado pelo fígado, chegando em nível sistêmico, pouca concentração desse fármaco. Administrados dessa maneira, eles escapam do efeito de primeira passagem.

VIA ENTERAL RETAL

A via enteral retal pode ser utilizada para fármacos que devem produzir um **efeito local** (Ex: supositório de glicerina que amolece as fezes, evitando a constipação) ou mesmo **efeitos sistêmicos**. Este tipo de administração, entretanto, não é muito confiável (pois depende muito dos movimentos peristálticos e da posição do medicamento), mas é útil para pacientes em quadro emético ou incapazes de tomar a medicação oral.

Pela via retal, há 50% de possibilidade de o fármaco sofrer efeito de primeira passagem, dependendo de qual rota venosa o fármaco pode levar: uma que vá ao sistema porta para sofrer metabolismo de primeira passagem ou outra rota que o leve diretamente ao coração.



VIA PARENTERAL INDIRETA

Método de administração em que o fármaco é depositado de maneira “paralela” ao TGI e essa deposição não seja por meio de uso de injeções. Fármacos podem ser administrados da seguinte maneira: Cutânea, Sprays nasais, Colírios, Inalação, etc.

A grande vantagem de se administrar o medicamento de forma parenteral indireta é que o fármaco geralmente age diretamente no local de seu sítio de ação, sem que seja necessário passar por efeitos de primeira passagem, o que implica que pouca quantidade (porém efetiva) do fármaco deverá ser utilizada.

VIA PARENTERAL DIRETA

Método de administração em que o fármaco é depositado de maneira “paralela” ao TGI, mas por meio do uso de injeções.

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ação rápida do fármaco; ✓ Muito utilizadas em emergências; ✓ Não necessita da colaboração do paciente; ✓ Permite reposição rápida de líquidos eletrólitos. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alto custo; ✓ Alto risco; ✓ Inconveniente e desconfortável para o paciente.

- **Injeção intradérmica:** Via utilizada para testes alérgicos; Usa-se geralmente a porção interna do braço; Volume a ser ejetado é de 0,06 a 1 mL.
- **Injeção subcutânea:** É administrada no espaço subcutâneo abaixo da derme; Volume a ser injetado é de 0,3 a 1mL; As drogas não devem ser irritantes; Administra-se soluções aquosas e oleosas; Deve-se ter cuidado para não atingir nenhum vaso.
- **Injeção intramuscular:** Usa-se agulhas de maior calibre devido a viscosidade do material a ser injetado; Volume a ser injetado é de no máximo 10mL; Possui alta absorção por se tratar de uma área bem vascularizada.
- **Injeção intravenosa:** vantagens: Administração de grandes volumes de líquidos e de soluções hipertônicas, mesmo certos tipos de substâncias irritantes (ex: KCl); desvantagens: aparecimento mais rápido dos efeitos colaterais; sobrecarga cardíaca por infusão de grandes volumes de líquidos.
- **Injeção intrarraquidea:** Utiliza-se para efeitos no S.N.C.
 - Via subaracnoidea ou intra-tecal - Injeção no espaço sub-aracnoide através de agulha de punção lombar.
 - Via epidural ou peridural – injeção entre a dura-máter e a parede do canal raquidiano

OBS⁶: Fatores que limitantes da velocidade de absorção

- ✓ Difusão pelo tecido;
- ✓ Fluxo sanguíneo: Hipervolemia, aumenta a absorção; Insuficiência circulatória diminui a absorção; Uso de vasoconstritores, diminui a absorção; Modificações das características físicas de uma preparação, pode aumentar ou diminuir.

OBS⁷: Anestésicos locais geralmente são utilizados associados a vasoconstritores (como a epinefrina) para que se aumente o tempo do efeito da anestesia. O anestésico age sobre a fibra nervosa, evitando a sua despolarização sob estímulo nociceptivo, e o vasoconstritor, ao diminuir a luz do vaso, prolonga a presença do anestésico no local de ação.

DOSIMETRIA

Um dos mais importantes estudos da farmacocinética é a dosimetria dos fármacos. Os fármacos geralmente estão disponíveis no mercado na forma de solventes que os contém como solutos. Isso significa dizer que em uma

ampola de 20 mL de um determinado fármaco, o princípio ativo está em proporções de massa e volume muito menores, designado na forma de porcentagem.

Cabe ao profissional converter, por meio de fórmulas da dosimetria, esta porcentagem em massa, determinando, assim, a massa de um fármaco presente naquela quantidade de solvente na ampola. Isso é importante ainda mais quando se fala de dose tóxica de um fármaco, que geralmente é dada da unidade de *mg/kg*, isto é, quantas mg do fármaco é tolerável para cada kg do paciente.

A fórmula para calcular a massa total de um fármaco em um recipiente é a seguinte:

$$\text{Concentração do fármaco (\%)} \times \text{Volume do recipiente (mL)} = \text{Massa total do fármaco no recipiente (g)}$$

Ex: Aplicação clínica com a lidocaína. Utilizaremos a lidocaína (Xilocaína®), anestésico local mais utilizado no meio médico, como protótipo para fins didáticos. A Xilocaína® é comumente comercializada em ampolas de 20 mL 2%. Como vimos anteriormente, a dose tóxica de Xilocaína® com vasoconstrictor é 10 mg/kg e sem vasoconstrictor é 7 mg/Kg. Sabendo esses dados, pergunta-se: até quantos mL de lidocaína sem vasoconstrictor podem ser injetados em um paciente com 50 kg?

Lembrando dos preceitos de dosimetria, temos a seguinte solução:

- i. Quantos grama de lidocaína temos em uma ampola de 20 mL a 2%?
 $20 \text{ mL} \times 2\% = 0,4\text{g} = 400 \text{ mg} \rightarrow \text{Há } 400 \text{ mg de lidocaína no frasco de } 20 \text{ mL a } 2\%.$
- ii. Qual a dose tóxica para o paciente de 50 kg?
 Se a dose tóxica s/ vasoconstrictor é 7mg/kg, temos: $50 \text{ kg} \times 7 \text{ mg} = 350 \text{ mg} \rightarrow \text{dose tóxica para paciente de } 50 \text{ kg}.$
- iii. Sabendo quantos grama de lidocaína temos em um frasco de 20 mL (400mg) e sabendo que a dose tóxica de lidocaína para um paciente de 50 kg é 350 mg temos, por meio de uma regra de três simples:

$$\begin{array}{r} 20 \text{ mL} - 400 \text{ mg} \\ x \quad - 350 \text{ mg} \\ \hline x = 17,5 \text{ mL} \end{array}$$
 isto é, podemos administrar até 17,5 mL de lidocaína em paciente de 50 kg sem causar toxicidade.

ABSORÇÃO E PH DOS FÁRMACOS

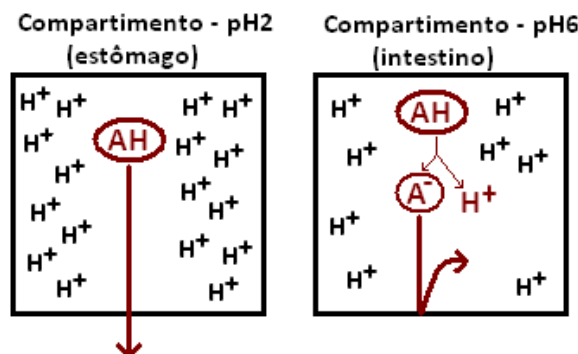
Ao se eleger a via oral para administrar uma droga cujo objetivo é o efeito sistêmico, não se deseja que esta realize sua ação em nível do TGI, mas que seja absorvida e mantenha seu objetivo em direção aos vasos sanguíneos para realizar sua ação em outros sistemas via vascular. Para isso, a droga deve ser **absorvida**, ou seja, passar do compartimento do TGI para o compartimento vascular. O fármaco deve atravessar, então, as células da parede do TGI (altamente vascularizadas), atravessando depois o próprio endotélio. Para essa transposição de membranas, o fármaco deve apresentar um certo grau de **lipossolubilidade**. Lembremo-nos, pois, dos seguintes conceitos:

- ✓ Substâncias com caráter **ácido** tendem a doar prótons para o meio.
- ✓ Substâncias com caráter **básico** tendem a receber prótons do meio.

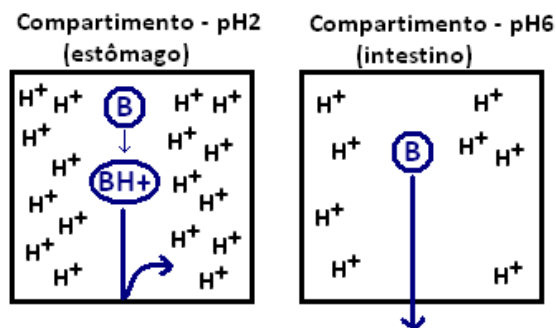
Essa particularidade de doar ou receber faz parte de uma reação reversível, cujo deslocamento da reação está relacionado com o **pH (concentração hidrogeniônica)** do meio e o **pK (constante de ionização)** do fármaco. Ou seja, se o meio estiver com um pH baixo (isso significa que a concentração de Hidrogênio é elevada) um fármaco ácido tende a se manter preservado (não doar prótons), enquanto que um fármaco básico tem uma grande probabilidade de receber próton. Já quando o meio está em um pH elevado (o que significa que a concentração de H é pequena), acotece o contrário: o ácido tende a doar prótons para o meio e a base tende a se manter preservada. Esse deslocamento da reação e o comportamento do fármaco em cada um desses meios servirá como explicação da influência do pH da droga na absorção da mesma.

ÁCIDOS (doadores de prótons)	BASES (aceptores de prótons)
$\text{AH} \rightleftharpoons \text{A}^- + \text{H}^+$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> \downarrow Forma protonada (e molecular) do Ácido </div> <div style="text-align: center;"> \downarrow Forma Desprotonada do Ácido </div> </div> <p>✓ AH: forma molecular e lipossolúvel (apolar) do ácido.</p> <p>✓ A⁻: forma desprotonada e não-lipossolúvel (polar ou hidrossolúvel) do ácido.</p>	$\text{B} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{BH}^+$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> \downarrow Forma desprotonada (e molecular) da Base </div> <div style="text-align: center;"> \downarrow Forma protonada da base </div> </div> <p>✓ BH⁺: forma protonada e não-lipossolúvel (polar ou hidrossolúvel) da base.</p> <p>✓ B: forma molecular e lipossolúvel (apolar) da base.</p>

✓ Substâncias de caráter **ácido**, quando se encontram ligados a íons H^+ , estarão na sua forma protonada e molecular, ou seja, estarão na forma neutra, em que a carga do ácido com a do próton se neutraliza. Isso significa que, nesta forma, a substância é **apolar** e, portanto, **lipossolúvel**. É, então, nesta forma que o fármaco ácido é absorvido para outro compartimento: a partir do momento que ele é lipossolúvel, ele será capaz de atravessar a membrana plasmática das células de qualquer compartimento. Quando o meio apresenta um pH baixo, o que significa que o meio está repleto de íons H^+ (como o estômago), o ácido não tem necessidade de doar o seu próton, permanecendo, com isso, na forma protonada (apolar), atravessando facilmente as barreiras biológicas. Já em compartimentos de pH elevado (intestino), o que significa baixa concentração de íons H^+ , o ácido passará por uma forte tendência a doar seus prótons, passando para a forma desprotonada (polar) e, portanto, não-lipossolúvel. Nesse caso, o fármaco ácido estará **aprisionado ionicamente**. Além disso, quanto mais forte for o ácido ($\uparrow pK_a$), mais facilmente ele doará prótons, ficando mais facilmente aprisionado no compartimento. Por isso, é interessante administrar ácidos fracos para uma melhor absorção. Quando há a ingestão de alimentos, o pH do estômago tende a subir. Isso dificultaria a absorção de fármacos ácidos, pois estes estariam em um compartimento com certo caráter alcalino, e doariam seus prótons para se tornar em uma forma não-lipossolúvel. Conclui-se, pois, que substâncias ácidas ficam aprisionadas em compartimentos básicos.



✓ Substâncias de caráter **básico**, quando se encontram desvincilhadas de prótons H^+ , diferentemente dos ácidos, encontram-se na sua forma desprotonada ou molecular (e, portanto, lipossolúvel), pois encontram-se na forma eletricamente neutra. Já quando se ligam a prótons H^+ , a carga do próton gera um polo na molécula, fazendo com que a base entre em uma forma polar e, portanto, não-lipossolúvel. Quando o meio está repleto de H^+ (ou seja, com pH baixo), a base tende a receber prótons, passando de uma fase neutra para uma fase polar, que é, portanto, não-lipossolúvel e, diferentemente do que acontece com fármacos ácidos em meios ácidos, estará aprisionada ionicamente nesse compartimento. Já quando o meio é pobre em íons H^+ , ela tende a doar seus prótons para o meio, tornando para a sua forma desprotonada (molecular) e, com isso, lipossolúvel (por ser apolar). Além disso, quanto mais forte for a base ($\uparrow pK_b$), mais facilmente ela receberá prótons, ficando mais facilmente aprisionada no compartimento. Por isso, é interessante administrar bases fracas para uma melhor absorção. Conclui-se, pois, que substâncias com caráter básico ficam aprisionadas em compartimentos ácidos.

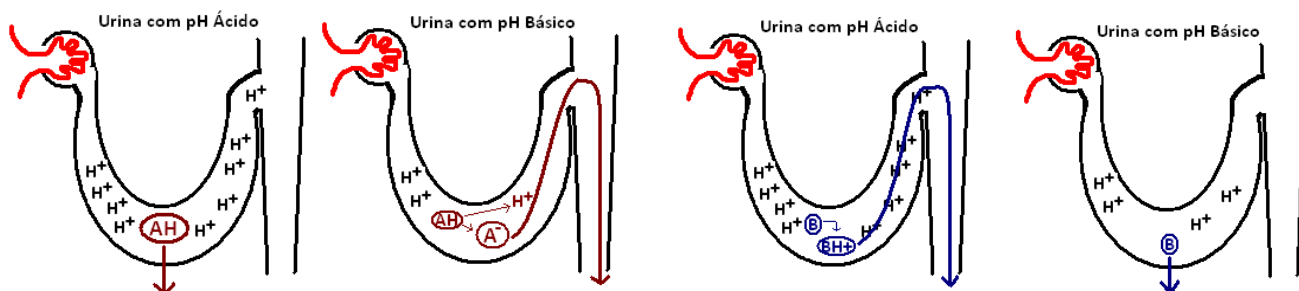


OBS⁸: Quando uma determinada região onde seria aplicada um anestésico local se encontra inflamada, o anestésico não funcionaria. Isso porque no local da inflamação o pH diminui. Como a maioria dos fármacos são de caráter básico, ele se ioniza recebendo prótons, por tanto, não sendo facilmente absorvido pelas barreiras biológicas, perdendo sua capacidade de inibição da despolarização da fibra nervosa.

EXCREÇÃO E pH DOS FÁRMACOS

Existe situações em que se faz necessário utilizar recursos para manipular o pH urinário (alcalinizar ou acidificar a urina), como forma de evitar a reabsorção dos fármacos em nível renal. Nessas situações, deve-se pensar em uma forma que o fármaco não seja reabsorvido para o organismo via células dos túbulos de filtração do néfron. Logo, deve-se evitar a lipossolubilidade do fármaco, quando este se encontra na urina, justamente para evitar a sua reabsorção para que ele seja eliminado.

- ✓ Para estimular a excreção de fármacos de caráter ácido, busca-se alcalinizar o pH da urina. Isso acontece pois, quando a urina tem um pH alto (pouco H^+), o fármaco tende a doar prótons e se converter na sua forma protonada ou polar, que é, portanto, hidrossolúvel e não-lipossolúvel, o que impede que o mesmo seja reabsorvido pelas células do néfron e continue seu trajeto em direção à exteriorização.
- ✓ Para estimular a excreção de fármacos de caráter básico, diferentemente dos ácidos, busca-se acidificar a urina. Isso acontece pois quando a urina tem um pH baixo (alta concentração de íons H^+), o fármaco básico tende a aceitar alguns desses prótons, o que garante a sua permanência na luz dos túbulos até a sua exteriorização.



OBS⁹: Efeito de primeira passagem no fígado. O fígado é um órgão depurador, ou seja, biotransformador. Se o fármaco chega a esse órgão com sua estrutura química compatível com a sua ação, ele pode gerar, ao passar pela ação de enzimas, metabólitos ativos, inativos ou tóxicos, alterando a estrutura do fármaco mas sem que haja um comprometimento da forma ativa do fármaco, ou seja, sem que haja a perda da capacidade de interação do fármaco com seu sítio de ação e desencadear a sua atividade intrínseca ao ganhar a via sistêmica. Quando o fármaco gera metabólitos inativos, diz-se que o efeito de primeira passagem foi comprometedor, e quanto maior for o número de moléculas inativadas, mais o fígado compromete a biodisponibilidade do fármaco, podendo até comprometer o efeito farmacêutico do fármaco. Pode ser ainda que o fármaco passe ileso pelo fígado, podendo sofrer biotransformação apenas em outro órgão ou no próprio compartimento vascular. Porém, o fármaco pode ser administrado na sua forma inativa, por exemplo, e ao passar pelo fígado, sofrendo ação de enzimas, o fármaco torne-se um metabólito ativo e caia, nessa forma, na via sistêmica (como o que ocorre com as pró-drogas).

- ✓ O fármaco pode entrar ativo e ser desativado pelo fígado
- ✓ O fármaco pode passar ativo ou inativo pelo fígado e continuar, após passar por ele, de maneira intacta.
- ✓ O fármaco pode entrar inativo no fígado (pró-droga) e ser ativado no mesmo para só depois agir em seu sítio alvo.

ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

(Professora Edilene Bega)

A não ser que atue topicamente, o fármaco deve ser absorvido, penetrar no sangue e ser distribuído ao longo do organismo até alcançar o seu local de ação. O fármaco deve, então, deixar o espaço vascular e penetrar nos espaços intracelulares e/ou extracelulares para atingir o órgão alvo.

De nada adiantaria, exceto para aqueles fármacos cujo sítio de ação se encontra nos próprios vasos, que o fármaco permanecesse aprisionado no compartimento vascular. Ele precisa, em um dado instante, deixar o compartimento vascular para alcançar seus respectivos sítios de ação (membranas plasmáticas, organelas, enzimas, etc.).

A velocidade com a qual uma droga atinge seu local de ação depende da sua **taxa de absorção** e sua **taxa de distribuição**, que determinam diretamente o **período de latência do referido fármaco** (tempo percorrido desde a administração do fármaco em um determinado local até a manifestação de seu efeito terapêutico). Em termos práticos, a **absorção** diz respeito à passagem da droga de seu local de administração para o sangue; a **distribuição** envolve o transporte da droga para os tecidos. Vários fatores interferem nessas duas taxas, como veremos ao longo deste capítulo.

ABSORÇÃO

Absorção é definida como a passagem do fármaco do local depositado, através da administração, para a corrente sanguínea (a única via que ignora a etapa de absorção é, obviamente, a via endovenosa, uma vez que o fármaco já seria depositado diretamente na corrente sanguínea).

Os fatores que interferem na absorção das drogas são:

- ✓ Membranas biológicas;
- ✓ Propriedades físico-químicas das moléculas da droga: o fármaco deve apresentar um caráter lipossolúvel para sofrer absorção, mas deve sempre apresentar um certo grau de hidrossolubilidade para garantir seu transporte através do meio aquoso predominante dos sistemas;
- ✓ Modalidade de absorção das drogas: a maioria dos fármacos atravessa as barreiras biológicas por difusão passiva quando se encontram livres no plasma;
- ✓ Locais de absorção das drogas e vias de administração.

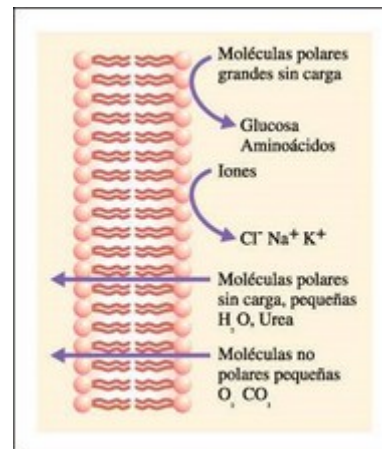
MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Tomando como base as características estruturais e funcionais das membranas biológicas, temos que algumas substâncias são translocadas por mecanismos de transporte especializados; filtradas através dos poros membranosos (compostos polares pequenos); ou difundidas através das membranas lipídicas.

Em se tratando de **difusão de lipídios** nessas membranas biológicas, **substâncias apolares** penetram livremente nas membranas celulares por difusão. Esse fator constitui um dos determinantes mais importantes da farmacocinética de uma determinada droga.

O **coeficiente de permeabilidade** da membrana plasmática determina o número de moléculas que atravessam a membrana por área na unidade de tempo. Os fatores que contribuem com o cálculo desse coeficiente são:

- ✓ Solubilidade da membrana: coeficiente de partição para a substância distribuída entre as faces da membrana e o ambiente aquoso.
- ✓ Difusibilidade: coeficiente de difusão.



PARTIÇÃO DO PH E RETENÇÃO DE ÍONS

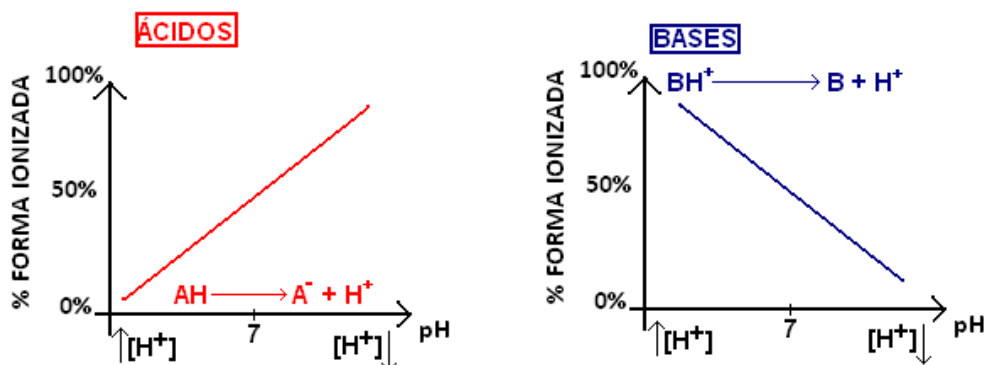
No interior de cada compartimento, a relação entre substâncias ionizada e não-ionizada é controlada pelo pK da substância e pelo pH do compartimento. É esse pH que influencia diretamente a absorção do fármaco em um dado compartimento. O pK (constante de ionização de substâncias ácidas e básicas) determina a capacidade do ácido ou da base de doar ou receber prótons, respectivamente.

- ✓ $B + H^+ \rightarrow BH^+$ $pK_a = pH + \log_{10} [BH^+]/[B]$
- ✓ $AH \rightarrow A^- + H^+$ $pK_a = pH + \log_{10} [AH]/[A^-]$

BH^+ e A^- representam, respectivamente, uma base e um ácido na sua forma iônica. Nessa forma, essas substâncias apresentam uma lipossolubilidade muito baixa, sendo praticamente incapazes de atravessar a membrana. Ao contrário disso, toda substância iônica tem grande afinidade com a água, sendo, portanto, hidrossolúvel.

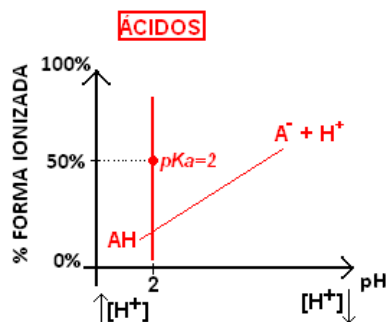
Já B e AH representam, respectivamente, uma base e um ácido na suas formas não-ionizadas, sendo assim lipossolúveis o suficiente para permitir passagem rápida pela membrana.

Para entender o comportamento de um fármaco com ambos os caracteres, observe os seguintes gráficos:



- ✓ Os ácidos são compostos instáveis, se ionizando quando doam prótons. Quanto menor for o valor numérico do pK, em uma escala de 1 a 14, mais forte ele é e mais fácil se ioniza (A^-). O gráfico acima, referente à curva de ionização dos ácidos (esquerda), diz o seguinte: quanto menor for o pH do meio (quanto maior for a concentração de hidrogênio), a reação de dissociação dos ácidos será deslocada para a esquerda, ou seja, o ácido permanecerá na sua forma molecular (e portanto, lipossolúvel). Já quando o pH do meio aumenta, a concentração de H^+ diminui, deslocando a reação para a direita, fazendo com que o ácido passe para a sua forma iônica e polar (portanto, não-lipossolúvel).
- ✓ As bases geralmente são moléculas estáveis e se ionizam quando elas recebem prótons. Quanto maior o valor numérico do pKb, em uma escala de 1 a 14, para as bases, mais forte ela é e mais facilmente se ioniza (BH^+). O gráfico acima, referente à curva das bases (direita), diz o seguinte: quanto menor for o pH do meio (quanto maior for a concentração de hidrogênio), a reação de conjugação da base será deslocada para a esquerda, fazendo com que este se mantenha na sua forma polar (e portanto, não-lipossolúvel). Já quando o pH do meio aumenta, a concentração de H^+ diminui, deslocando a reação para a direita, fazendo com que a base passe, gradativamente, para a sua forma molecular (portanto, lipossolúvel).
- ✓ Para se identificar a quantidade de moléculas que foram ou não absorvidas, comparando duas substâncias de mesmo caráter, utiliza a seguinte regra: quando o valor do pKa,b de uma substância se iguala ao valor numérico do pH do meio, a reação estará em equilíbrio, ou seja, a concentração referente as formas do fármaco estará: 50% da forma ionizada e 50% da forma não-ionizada. Observe os exemplos:

Ex: Uma droga de caráter ácido com pKa=2. Observe seu comportamento em três compartimentos:



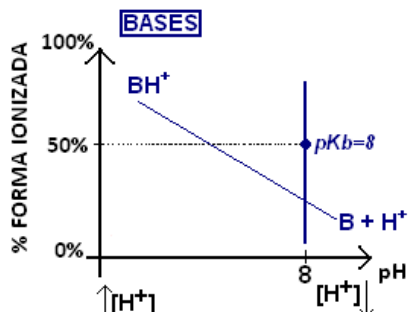
✓ Se o fármaco estiver submetido a um pH=2, como seu pKa=2, teríamos 50% na forma iônica e 50% na forma não-iônica.

✓ Se o pH do compartimento for maior que 2, o fármaco tenderá a entrar em sua forma iônica (A^-) ou protonada, sendo ela não-lipossolúvel e permanecendo, cada vez mais, ionicamente aprisionado.

✓ Se o pH do meio for menor que 2, o fármaco se apresentará mais na sua forma protonada (AH), sendo assim lipossolúvel, não ficando aprisionado nesse compartimento.

compartimentos:

Ex2: Uma droga de caráter básico com pKb=8. Observe seu comportamento em três



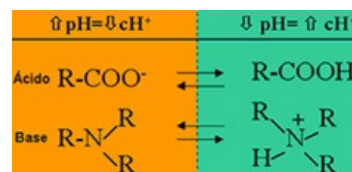
✓ Se o fármaco estiver submetido a um pH=8, como seu pKb=8, teríamos 50% na forma iônica e 50% na forma não-iônica.

✓ Se o pH do compartimento for maior que 8, o fármaco tenderá a permanecer em sua forma molecular (B), sendo ela lipossolúvel e não ficaria aprisionado nesse compartimento.

✓ Se o pH do meio for menor que 8, o fármaco se apresentará mais na sua forma iônica (BH^+), sendo assim não-lipossolúvel, permanecendo aprisionado nesse compartimento. Indo mais a fundo: se o pH do meio for 6, por exemplo, teremos uma fração x% ionizada. Se o pH diminuir mais ainda (pH=3, por exemplo), teremos 2.x% ionizada, ficando mais aprisionada ainda neste compartimento.

OBS¹: Aprisionamento iônico. É um fenômeno que acontece quando o fármaco se encontra na sua forma dentro de determinados compartimentos e, nesta forma, fica impedido de sofrer absorção. Daí, temos o seguinte raciocínio:

- ✓ Droga ácida se acumula em regiões de pH básico;
- ✓ Droga básica se acumula em regiões de pH ácido.

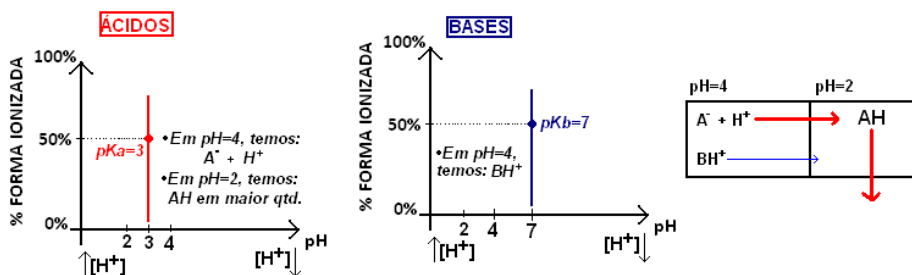


Ex³: Duas drogas de caráter básico, uma com $\text{pKb}_1=7$ e outra com $\text{pKb}_2=9$, são submetidas a um compartimento de pH6. Qual dos dois fármacos ficará mais aprisionado no compartimento? **R:** O fármaco 2, uma vez que ele apresenta um pKb maior, tendo, portanto, maior capacidade de se ionizar, ficando mais facilmente aprisionado no compartimento.

Ex⁴: Droga de caráter ácido com $\text{pKa}=3$ e uma base de $\text{pKb}=7$ são submetidos a um compartimento de $\text{pH}=4$, vizinho a um compartimento de $\text{pH}=2$. Qual das duas drogas deixará o primeiro compartimento mais facilmente e qual o percentual desse fármaco tenderá a ficar aprisionado no segundo compartimento?

R¹: O fármaco A ($\text{pKa}=3$), submetido em $\text{pH}=4$, estará na sua forma ionizada, mas não em grande quantidade, por se afastar apenas uma unidade, numericamente comparando, do limite do pKa . Já o fármaco B, que em $\text{pH}=4$, também se apresenta em sua forma iônica, estará de forma bem mais afastada do limite do pKb , numericamente comparando. Isso nos faz concluir que o fármaco A atravessará esse compartimento mais rapidamente que o fármaco B.

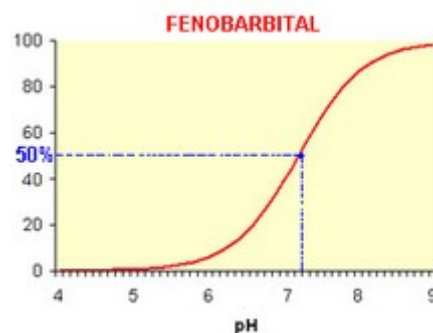
R²: No segundo compartimento, em $\text{pH}=2$, se fizéssemos outro gráfico, observaríamos que o fármaco A estaria em uma porcentagem superior a 50% na sua forma molecular, que é, portanto, mais lipossolúvel, permanecendo o mínimo de tempo possível no compartimento.



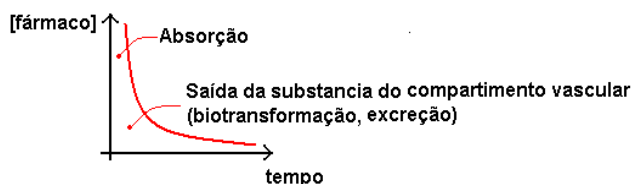
OBS²: Porcentagem de fenobarbital (uma droga ácida de $\text{pKa} = 7,2$) na forma ionizada em função do pH do meio.

O fenobarbital (Gardenal®) é um barbitúrico bastante utilizado como anticonvulsivante, principalmente devido ao seu baixo custo no mercado, embora seja uma substância com certo teor de toxicidade (deve ser administrado com cuidado pois em altas concentrações pode determinar uma parada cardiorrespiratória). Em casos de intoxicação, manipula-se o pH urinário (que varia entre 4,5 e 5), alcalinizando a urina, o que favorece a sua excreção. Os fenobarbitúricos são drogas de caráter ácido, e o fenobarbital tem um pKa de 7,2. Observe no gráfico abaixo que, quando o pH do meio onde esse fármaco se encontra em 7,2, a concentração da forma iônica desse fármaco se iguala em 50% com a concentração da sua forma não iônica.

Observe também no gráfico que, quanto menor o pH, maior seria a concentração hidrogeniônica do meio, induzindo o fármaco a apresentar baixas concentrações de forma iônica. Na medida em que o pH do meio aumenta (o que significa que as concentrações de hidrogênio estão diminuindo), aumenta-se o percentual da forma iônica do fármaco (pois a substância ácida doa prótons para o meio carente destes). Vale ressaltar novamente que, em $\text{pH} 7,2$, devido ao fato do pH se igualar numericamente ao pKa dessa droga ($\text{pKa}=7,2$), teremos exatamente 50% da forma iônica e 50% da forma não-iônica do fármaco.



OBS³: Bioequivalência. Consiste na comparação entre a biodisponibilidade de duas formulações de laboratórios diferentes, utilizando o mesmo princípio ativo (com mesmo sítio de ação), mesma dosagem e mesma via de administração. Quantifica-se a substância no sangue (ou seja, em via sistêmica), constroi-se a curva gráfica de sua concentração em função do tempo, de modo que a fase de absorção se encontre no ápice dessa curva e o declínio, represente os processos de biotransformação, excreção, passagem de distribuição para o sítio alvo, etc. Faz-se então a comparação dos gráficos desses dois fármacos. Se apresentarem as áreas sob a curva diferentes, essas substâncias não serão consideradas bioequivalentes. Portanto, um fármaco (no caso de um genérico, por exemplo) não pode substituir o outro comparado.



DISTRIBUIÇÃO

Após ser absorvido ou injetado na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se para os líquidos **extracelular** (aproximadamente **14 litros** em um indivíduo de 70Kg) e **intracelular** (aproximadamente **28 litros** em um indivíduo com 70Kg). É importante, então, que o fármaco tenha a capacidade de se distribuir do sistema vascular para o compartimento intersticial, uma vez que raramente o fármaco tem ação no próprio compartimento vascular.

O **volume de distribuição aparente (Vd)** é o parâmetro utilizado para descrever essa distribuição e pode ser definido como o **volume de líquido necessário para conter a quantidade total (Q - quantidade da dose administrada) da droga no corpo na mesma concentração presente no plasma (Cp)** e é matematicamente expresso como:

$$Vd=Q/Cp \text{ ou } Vd=[Dose]/[plasmática \rightarrow PP-F+F] \text{ (em litros/Kg de peso corporal)}$$

OBS⁴: Essa distribuição não é igualitária, por isso que se fala em **distribuição aparente**. Um exemplo prático desse fato acontece em indivíduos com sobrepeso, em que há uma grande quantidade de adipócitos. Fármacos com grande lipossolubilidade se distribuem intracelularmente de forma aleatória e indeterminada, destinando-se, inclusive para o tecido adiposo. Com isso, tem-se que substâncias lipossolúveis alcançam todos os compartimentos e podem acumular-se no tecido adiposo. Para fármacos que se acumulam fora do compartimento plasmático, o valor do Vd pode ultrapassar o valor do volume corporal total. Ou seja, ao se fazer o cálculo do volume aparente de fármacos lipossolúveis, cuja concentração é pequena no sangue após a sua administração, o Vd dos mesmos chegam a atingir um valor 10 vezes maior que o volume de líquidos corporais (42 litros para indivíduos com 70kg). Os fatores que podem interferir diretamente com a absorção, podendo resultar em valores exagerados do volume de distribuição aparente são: alto grau de lipossolubilidade do fármaco e uma presença marcante de tecido adiposo, pois esses fatores diminuem a concentração do fármaco do sangue (que é o denominador para calcular o Vd), sendo inversamente proporcional ao valor do Vd.

OBS⁵: Do mesmo modo de como foi discutido na OBS anterior, fármacos que apresentam uma grande afinidade à proteínas plasmáticas ou um baixo grau de lipossolubilidade, por estarem grandemente concentrados no compartimento plasmático (vascular), diminuem demasiadamente o valor de Vd.

PRINCIPAIS COMPARTIMENTOS

- ✓ Plasma – 5% do peso corporal;
- ✓ Líquido Intersticial – 16%;
- ✓ Líquido Intracelular – 35%;
- ✓ Líquido Transcelular – 2%;
- ✓ Gordura – 20%

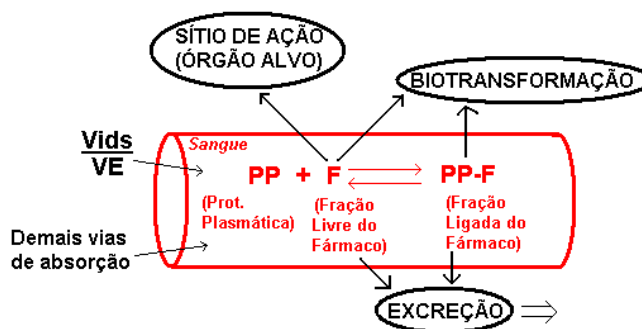
OBS⁶: As substâncias insolúveis em lipídios estão principalmente confinadas ao plasma e ao líquido intersticial.

Vd E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA DROGA

As propriedades físico-químicas mais relevantes da droga são: **solubilidade em água e lipídeos** e **capacidade de se ligar às proteínas (plasmáticas ou teciduais)**. Com base nestas propriedades, devemos entender as seguintes definições:

- ✓ Volume de distribuição elevado indica que a droga é distribuída a várias partes do corpo, com a permanência de pequena fração no sangue;
- ✓ Volume de distribuição pequeno indica que a maior parte da droga permanece no plasma provavelmente como resultado da ligação às proteínas plasmáticas (LPP): enquanto o fármaco está ligado à proteína plasmática, permanecerá confinado no compartimento vascular, inabilitando a possibilidade de agir no seu sítio de ação. Quando se trata de excreção e biotransformação, excetua-se esta regra: tanto a fração livre do fármaco quanto a fração ligada podem ser biotransformadas ou excretadas, independente de suas afinidades.
- ✓ Alteração de fármacos em nível de distribuição entre dois componentes medicamentosos se dá principalmente por mecanismo competitivo frente a sítios comuns de ligação proteica.

A maioria das proteínas circulantes no sangue é transportada acompanhada de proteínas do plasma, assim como ocorre com os fármacos: a estrutura química dos fármacos sempre favorece uma interação com a estrutura química de proteínas plasmáticas para o seu transporte vascular. Salvo em condições não fisiológicas (distúrbios renais), as proteínas plasmáticas deixam o compartimento vascular para serem exteriorizadas na urina (devido a seu grande tamanho em relação as fenestrações do glomérulo). Com isso, conclui-se que, quando o fármaco encontra-se ligado a proteínas plasmáticas, este não deixará o compartimento vascular passivamente.



Tem-se, então, duas frações do fármaco circulante no sangue: uma **fração ligada a proteínas plasmáticas** (sendo uma ligação fraca, não-covalente) e uma **fração livre**, sendo esta capaz de deixar o compartimento vascular para seguir dados destinos (sítio de ação, biotransformação, excreção), podendo, assim executar seu mecanismo de ação.

Quanto menor for a interação dos fármacos com as proteínas plasmáticas, mais rapidamente este será absorvido, sendo portanto mais rapidamente utilizado em seu sítio de ação, mais rapidamente biotransformado e mais rapidamente excretado. Conclui-se, então, que fármacos com pequena afinidade apresentam **meia-vida** (tempo necessário para exteriorizar 50% do fármaco administrado) muito curta.

Mesmo sabendo que apenas a fração livre é capaz de deixar o compartimento vascular de forma passiva, é necessário tomar conta que o fármaco ligado a proteína plasmática (fração ligada) tende a manter o equilíbrio: se uma dose de 100 moléculas do fármaco (100%) é administrada e tem-se que 20% delas apresentam-se livre e são absorvidas, esse percentual de 80% que restou de fármaco ligado à proteína assume agora um papel de 100% para manter o equilíbrio, em que, sucessivamente, 20% desse valor (ou seja, 16%) ficará livre (e 64% ficará ligada). E assim segue sucessivamente, ao passo em que todo o fármaco, inicialmente livre ou não, será gradativamente absorvido.

Em outras palavras, a **fração livre circulante do fármaco (F)** é também chamada de **fração ativa**, tendo então uma conotação que determina a única forma da droga que age em seu sítio ativo, sendo responsável, então, pelo efeito terapêutico da droga. Nesta forma, atendendo às situações de solubilidade, o fármaco tem a capacidade de deixar o compartimento vascular sem ser necessário ser extraído por ação de outra enzima.

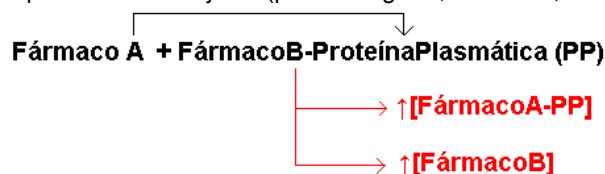
Já a **fração ligada do fármaco (PP-F)** pode ser chamada **fração de depósito** quando ela está temporariamente estocada no compartimento vascular (temporariamente porque a ligação entre essas duas substâncias se dá por uma interação fraca, em que a qualquer momento, para manter o equilíbrio da ação do fármaco, a ligação torna-se reversível). Além desse termo, a fração ligada pode ser considerada também uma **fração de transporte**, uma vez que na forma ligada, uma minoria dos fármacos pode ser retirada do compartimento vascular por órgãos metabolizadores ou excretores (**fígado e rins**). Para isso, o fígado apresenta em suas células proteínas estruturais capazes extrair fármacos ligados a proteínas, por meio da quebra da ligação fraca entre eles, e jogar o fármaco para os hepatócitos para sofrer metabolização ou depuração (*clearance* hepático). Esse mesmo mecanismo ocorre nos rins.

O termo “fração de depósito” é, portanto, justificado para circunstâncias em que o fármaco em questão (pelo menos a sua maior parte) não seja removido por órgãos metabolizadores ou excretores, quando este se encontra ligado a proteína plasmática. Já o termo “fração de transporte”, utilizando ambos os termos para a fração ligada do fármaco, é utilizado nas circunstâncias em que alguns fármacos (a minoria) pode ser extraído por órgãos metabolizadores ou excretores, mesmo ligado à proteína plasmática.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA DO TIPO FÁRMACO-CINÉTICA (EM NÍVEL DE PROTEÍNA PLASMÁTICA)

Quando existem dois fármacos circulantes no compartimento vascular, de modo que um coexiste com o outro, gerando certa interação, as duas chegam a competir ligações com proteínas plasmáticas, alterando as propriedades cinéticas de ambas.

Quando um fármaco A, por exemplo, apresenta maior afinidade por proteína plasmática (PP) que um fármaco B, diz-se que o fármaco A desloca o fármaco B de seu sítio de ligação da PP. Portanto, as concentrações da fração livre do fármaco B aumentam intravascularmente, podendo exceder em quantidade desejada (podendo gerar, inclusive, uma intoxicação, se essa for uma propriedade deste fármaco B, que acontece quando o índice tóxico do fármaco B for muito próximo ao seu índice terapêutico), permanecendo pouco tempo também no organismo (mais rapidamente é biotransformado e mais rapidamente é excretado). Essa interação resulta em uma diminuição do tempo de meia vida do fármaco B e um aumento na do fármaco A.



LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (LPP)

As drogas, como já foi visto, são transportadas para os seus sítios de ação, sofrem biotransformação e sofrem excreção, normalmente, ligadas a proteínas plasmáticas ou a hemácias. Somente a droga livre pode exercer sua ação.

Portanto, a resposta terapêutica de uma droga é dependente da porcentagem da droga livre. E quanto maior for a capacidade de se manter livre, menor será o tempo de meia vida desse fármaco, sendo necessário, pois, diminuir os intervalos de administração dessa droga.

A mais importante proteína, no que concerne à ligação a fármacos, é a **albumina**, que liga muitos ácidos e um número menor de fármacos básicos: **F (fármaco livre) + FL (complexo)**. Fármacos ácidos apresentam, portanto, maior afinidade pela **albumina**, ao passo em que os fármacos básicos são comumente transportados pela **α -1-glicoproteína ácida**.

A biotransformação de drogas com altas taxas de extração hepática, como o Propranolol (um bloqueador de receptores β do sistema nervoso simpático), envolve a deslocação de seus sítios de ligação e a captação da droga pelas células hepática. A LPP age como um sistema de transporte, levando a droga para fígado. Daí, quando o fármaco tem

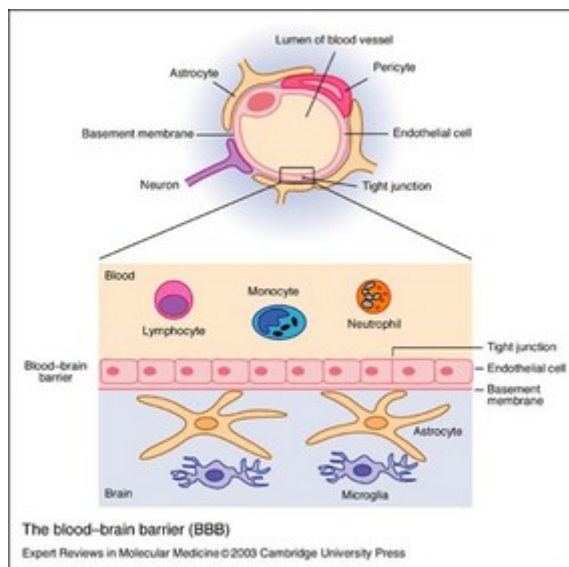
uma baixa taxa de extração hepática, a biotransformação pode ser diminuída pela LPP, pois será diretamente proporcional a fração livre de droga no sangue.

Com relação à eliminação renal, somente a droga não ligada (porção livre) é capaz de ser filtrada passivamente no glomérulo. Uma diminuição da LPP irá aumentar a concentração da droga livre disponível para a filtração. Já drogas fortemente ligadas a proteínas geralmente apresentará um tempo de meia-vida longo, uma vez que a sua eliminação pelos rins é mais dificultosa. Porém, a secreção tubular renal não é limitada pela ligação proteica e a LPP irá favorecer a eliminação por transportar a droga para seu local de excreção e o rim faz a extração desse fármaco para a sua excreção.

Uma diminuição na LPP (ligação proteína plasmática) de uma droga, por deslocamento, o seu Vd aumentará. A droga deslocada se difundirá para os tecidos e isto levará a uma diminuição na concentração total da droga no plasma.

OBS⁷: Efeitos tóxicos, correspondente a concentração da droga livre no plasma, podem ser vistos com injeção rápida de um agente deslocador (quinidina) da digoxina.

OBS⁸: **Barreira hematoencefálica.** É uma camada contínua formada por projeções de células endoteliais da glia (como os astrócitos) unidas por junções firmes, separando o tecido nervoso do SNC do compartimento vascular. Os fármacos devem ser pequenos e altamente lipossolúveis (apolares ou não-ionizados) para atravessar essa barreira de forma efetiva. Portanto, a maioria (se não todas) as drogas de efeito nervoso central devem ser lipossolúveis.



BIOTRANSFORMAÇÃO E ELIMINAÇÃO METABÓLICA

(Professora Edilene Bega)

Conceitua-se **biotransformação** como toda alteração química que os fármacos sofrem no organismo, o que geralmente ocorre por **processos enzimáticos**. No conceito lato da palavra, temos que biotransformação é a transformação na estrutura química do fármaco, com o objetivo de converter um fármaco lipossolúvel em hidrossolúvel para assim ser excretado mais facilmente. Nem sempre os fármacos sofrem metabolização total, podendo ser excretado parcialmente ou quase na totalidade sem modificação na sua estrutura química. Os rins são os principais órgãos envolvidos na excreção.

Metabolismo é o conjunto de reações químicas que acontece no corpo. O principal órgão metabolizador, sem dúvidas, é o fígado.

A função da biotransformação tem, portanto, como funções: transformar a molécula lipofílica em hidrofílica para facilitar sua eliminação renal (se o fármaco chegar ao rim na forma lipofílica, ele será reabsorvido para o sangue); finalizar as ações terapêuticas da droga no organismo (por meio da eliminação da pró-droga, que é uma substância farmacologicamente inativa, tendo que ser biotransformada para realizar sua ação); e ativar a pró-droga.

Essa biotransformação não acontece em uma única etapa, mas sim em duas fases: (1) na primeira fase, ocasiona-se uma certa reatividade na estrutura química do fármaco e (2) na segunda fase, há a conjugação do fármaco a outras estruturas químicas. Não é regra para que um fármaco passe por essas duas fases, podendo passar apenas por uma delas.

O próprio fármaco pode interferir no metabolismo de outro fármaco por meio de uma **interação medicamentosa do tipo farmacocinética na biotransformação**, podendo induzir ou inibir enzimas que atuam nesse outro fármaco que será metabolizado.

LOCAIS DE BIOTRANSFORMAÇÃO E ENZIMAS

Os principais órgãos envolvidos no processo de metabolização são: fígado (principalmente), pulmão, intestino e o próprio sangue, fazendo uso das seguintes frações enzimáticas:

- **Fração mitocôndrica (monoaminooxidase - MAO):** biotransforma as aminas biológicas, que são: dopamina, noradrenalina, adrenalina, e 5-OH-triptamina (ou serotonina). As MAO são enzimas presentes na membrana das mitocôndrias que contribuem para um controle na concentração das aminas biológicas que servem como neurotransmissores.
- **Fração microssômica (citocromo P450):** Microssoma é o nome que se dá a uma vesícula que se forma em um processo anormal de centrifugação de um homogeinizado de células, que por ter uma membrana lipofílica, formando uma estrutura esferoide, em particular do REL. A fração microssômica é, portanto, uma fração oriunda de um processo de fragmentação e sedimentação do retículo endoplasmático liso (REL). O citocromo P450 é um complexo enzimático muito importante por biotransformar principalmente fármacos com alto grau de lipossolubilidade, que na sua maioria, atuam no sistema nervoso central (sendo necessário esse caráter para transpor a barreira hematoencefálica). Fármacos com essas características, se não fosse a ação do complexo enzimático citocromo P450, demorariam muito tempo para serem excretados (uma única dose desse fármaco lipossolúvel poderia levar até 100 anos para ser excretado se não fosse esse sistema enzimático, que o faz em 3 dias).
- **Fração solúvel (amidases, desidrogenases e transferases):** fração que não está contida em nenhuma organela, mas está livre no citoplasma. As **desidrogenase** são enzimas que realizam reações de oxi-redução. As **transferases** transferem e conjugam grupos químicos para favorecer a hidrossolubilidade do fármaco para assim ser excretado.

PRINCIPAIS REAÇÕES

As principais reações pelas quais os fármacos devem ser submetidas podem ser, didaticamente, divididas em duas fases:



- **Primeira fase (ativação ou alteração do fármaco):** há uma alteração necessária para que se possa acontecer a segunda reação (que consiste em uma conjugação), em que o fármaco torna-se susceptível para interagir com a estrutura química que será conjugada com o fármaco (geralmente é o ácido glicurônico), formando um **metabólito reativo**. Essa fase de ativação não determina a ativação das propriedades terapêuticas da droga, ou seja, ele pode ter sua composição alterada mas não ser ativado. Essa fase conota uma introdução para a 2ª fase, ao passo que o fármaco torna-se capaz de receber a molécula a ser conjugada a ele. Essa fase, muitas vezes, é composta por várias reações químicas associadas. As reações mais comuns da primeira fase são: oxidação, redução e hidrólise.
- **Segunda fase (conjugação):** é uma fase imprescindível para a excreção do fármaco, pois o torna lipossolúvel. As reações de conjugação são: glucação (conjugação do fármaco a uma molécula de ácido glicurônico, que é mais comum), sulfatação e acetilação.

INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS ATIVIDADES ENZIMÁTICAS

Esse tipo de interferência envolve fármacos que são capazes de induzir ou de inibir enzimas responsáveis pela biotransformação de outros fármacos, podendo interferir, inclusive, no tempo de meia vida desse fármaco (o que altera também as necessidades de diminuição no intervalo das administrações de doses).

- **Indução Enzimática** (reduz a eficácia): um fármaco induz a produção acentuada de uma enzima que biotransforma outro fármaco, diminuindo as concentrações deste no sangue (pois diminui o tempo de meia vida do fármaco no organismo), sendo necessário diminuir os intervalos entre as doses de administração (**reajuste posológico**). **Ex:** O Citocromo P450 realiza a biotransformação dos barbitúricos; em especial, os fenobarbitais (que agem como anticonvulsivantes no SNC), tornando-os hidrossolúveis para deixarem o organismo. É por isso que geralmente, com 15 dias de administração (aproximadamente), se faz um ajuste posológico para aumentar as doses administradas desse tipo de medicamento, justamente para manter as concentrações ideais do mesmo no sangue.
- **Inibição Enzimática** (aumenta toxicidade): um dado fármaco inibe a transcrição do gene que produz a enzima que biotransformaria um outro fármaco, inibindo essa ação. Essa inibição aumenta a concentração e tempo de meia vida desse outro fármaco, aumentando a sua toxicidade se não houver um ajuste posológico adequado. **Ex:** MAO (inibidores de MAO, que são utilizados como antidepressivo), citocromo P450 (inibida pelo fenobarbital), colinesterase (inibida pelos anticolinesterásicos, como a fisostigmina) e aldeído desidrogenase (inibida pelo metionidazol e pelo cloranfenicol).

OBS¹: Aspectos toxicológicos. Certos agentes terapêuticos podem produzir lesões teciduais através de seus metabólitos intermediários altamente reativos.

FATORES INTERNOS E EXTERNOS NA BIOTRANSFORMAÇÃO

- **Fatores Internos Constitucionais:** são fatores inerentes ao indivíduo. São eles:
 - ✓ Idade: tem maior peso quanto a biotransformação, principalmente os extremos de faixa etária: os recém-natos (pouca maturação das enzimas hepáticas e função renal) e idosos (funções enzimáticas em processo de incapacitação).
 - ✓ Espécie (raça): os orientais, por exemplo, tem uma deficiência da enzima aldeído desidrogenase, tendo uma maior intolerância ao álcool.
 - ✓ Sexo: as diferenças hormonais entre os sexos (testosterona no homem e estrógeno na mulher) influenciam na biotransformação de alguns fármacos, sendo estes hormônios indutores de algumas enzimas biotransformadoras.
 - ✓ Peso corporal: de uma forma indireta, influencia na absorção das drogas, armazenando de maneira exagerada fármacos lipossolúveis, aumentando demaseadamente seu volume de absorção aparente.
 - ✓ Fator genético: relacionado à transcrição de enzimas biotransformadoras.
- **Fatores Internos Condicionais:** são fatores transitórios que acometem o indivíduo. São eles:
 - ✓ Estado nutricional: a biotransformação é realizada por meio de enzimas, que são oriundas de aminoácidos da dieta. O estado nutricional pode interferir na síntese dessas enzimas biotransformadoras.
 - ✓ Temperatura corporal: as enzimas são estruturas catalisadoras de reações que são influenciadas, entre outros fatores, pela temperatura corporal. A elevação da temperatura normalmente acelera o processo de biotransformação.
 - ✓ Estado patológico: patologias que acometem o fígado, por exemplo, comprometem a biotransformação.
 - ✓ Gravidez: a modificação fisiológica e alterações hormonais que acometem o organismo feminino durante esta fase, há uma interferência direta da biotransformação, como a progesterona, que predomina na gravidez, estimula enzimas biotransformadoras.
- **Fatores Externos:** influência do meio ambiente na biotransformação dos fármacos. São eles: temperatura, luz e tensão de oxigênio.

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA

Eliminação, do ponto de vista farmacocinético, tem uma conotação diferente de excreção: aquela representa o momento em que o fármaco foi inativado (menor biodisponibilidade), perdendo seu efeito terapêutico; esta representa o momento em que o fármaco, inativado ou não, deixa o organismo por meio de órgãos (como os rins, pulmões, sistema hepatobiliar) ou por secreções e produtos metabólicos (saliva, fezes, urina, lágrima, suor, leite materno, secreção biliar, etc.).

A **eliminação pré-sistêmica**, portanto, é sinônimo de inativação do fármaco antes de cair em via sistêmica, que acontece durante o processo de primeira passagem que acontecem no fígado após a administração. Diferentemente do que é desejável que aconteça com as pró-drogas, que devem sofrer efeito de primeira passagem para sofrer **ativação pré-sistêmica**. Quando se trata de **eficácia terapêutica**, portanto, a ativação pré-sistêmica da pró-droga assim como a inativação de alguns fármacos é desejável.

OBS²: Uma pró-droga não é ativada necessariamente no fígado (ativação pré-sistêmica), podendo ser ativada em outros órgãos biotransformadores (como por exemplo, os pulmões), que seria uma ativação sistêmica.

Quando se trata de **efeitos tóxicos**, essa eliminação pré-sistêmica pode gerar metabólitos reativos e elevar as concentrações sistêmica do fármaco, sendo necessário um ajuste posológico.

EXCREÇÃO

Excreção é sinônimo para **exteriorização corporal**. Os órgãos que predominam na exteriorização são os rins, mas pode ser auxiliado pelos pulmões e sistema hepatobiliar, bem como a eliminação pelas fezes. De forma secundária, temos a exteriorização por meio da saliva, muco, lágrima, suor, leite materno, etc.

Os **processos renais de eliminação das substâncias do corpo** são: filtração glomerular, secreção tubular e difusão através do epitélio tubular.

A filtração é um processo passivo para moléculas de pequeno tamanho ou baixo peso molecular. O fármaco em sua forma livre, por exemplo, é passivamente filtrado. Para ácidos e fármacos conjugados (na segunda fase da biotransformação) na forma aniônica e bases na sua forma catiônica, a secreção se dá de forma ativa, como receptores específicos para estes fármacos. Portanto, a secreção ativa pode ser de dois tipos: **secreção aniônica** (para ácidos e conjugados) e **catiônica** (para bases). Quando estes estão na sua forma apolar, são reabsorvidos. Para os fármacos ligados a proteínas plasmáticas (LPP), existem proteínas transportadoras que arrancam esses fármacos da fração de transporte para serem exteriorizados.

A filtração glomerular passiva, ou seja, para fármacos livres, é produto da pressão sanguínea arteriolar, pressão glomerular e pressão oncótica:

$$P_{\text{sanguinea}} - P_{\text{glomerular}} + P_{\text{oncótica}}$$

Observe alguns valores quanto a função renal:

- ✓ O volume de sangue que passa pelos rins é de 700ml/min, passando por uma área de filtração com extensão de 2m².
- ✓ O volume filtrado é de 130ml/min.
- ✓ A maior parte desse valor filtrado é reabsorvida, formando cerca de 1,5l de urina por dia apenas dos 190l de filtrado por dia.

CICLO ENTERO-HEPÁTICO

Ao pé da letra, este ciclo representa uma trajetória cíclica do fármaco no organismo entre o trato gastrointestinal (TGI) e fígado, em que o fármaco absorvido pelo TGI ganha o fígado e, depois, volta ao intestino (sem que necessariamente seja excretado pelas fezes, sendo apenas uma possibilidade) completando este ciclo. A possível excreção de fato do fármaco depende de fatores como: intensidade do peristaltismo, estrutura do órgão e características do fármaco (se ele ainda estiver com um caráter muito lipossolúvel ao retornar ao intestino, há uma grande possibilidade do mesmo retornar ao compartimento vascular; caso esteja hidrossolúvel, permanecerá na luz do intestino até a sua excreção).

O ciclo entero-hepático tem relevante importância para hormônios e seus análogos sintéticos (como anticoncepcionais). Essas são substâncias que sofrem ação direta da flora intestinal, interferindo no destino que a droga vai tomar após sofrer o ciclo. Isso acontece quando o fármaco, na sua forma hidrossolúvel, retorna ao intestino e sofre interações com bactérias da microbiota intestinal, sofrendo alterações químicas na sua estrutura, como o rompimento da ligação que o fármaco estabeleceu na segunda fase da sua biotransformação hepática (conjugação), apresentando novamente um caráter lipossolúvel, o que faz com que o fármaco retorne à corrente sanguínea, determinando um aumento do tempo de permanência do fármaco no organismo.

OBS³: Sumariando, o trajeto que o fármaco tomará até acontecer essa reabsorção intestinal, desde sua administração, será descrito logo adiante. Após ser administrado, o fármaco encontra-se no TGI com caráter lipossolúvel. Ao ganhar a

corrente sanguínea, ele apresenta passagem obrigatória pelo fígado, onde sofrerá ação de inúmeras enzimas que o biotransformarão. Durante este processo, o fármaco passará por suas fases: (1) a primeira fase, em que este ganha uma certa reatividade, (2) e uma segunda fase, em que é conjugado. Nesse processo, o fármaco pode ganhar um caráter de hidrossolubilidade para ser excretado. Neste momento, ele chega à vesícula biliar e desemboca na segunda porção do duodeno, alcançando novamente o intestino. A possibilidade de o fármaco ser excretado pelas fezes (devido ao fato de estar conjugado e bastante hidrossolúvel) seria muito grande se este não sofresse interação com bactérias intestinais, que interferem diretamente na conjugação deste fármaco, tornando-o lipossolúvel, podendo assim ser reabsorvido. Este processo aumenta, portanto, o tempo de permanência do fármaco no organismo.

OBS⁴: É de extrema importância o conhecimento do processo pré-citado, principalmente quando nos referimos a interação **antibióticos x anticoncepcionais**. Antibióticos como a tetraciclina e seus derivados comprometem, em grande escala, a flora normal do intestino. Esse fato diminui o tempo de permanência e eficácia dos anticoncepcionais no organismo, uma vez que o tempo necessário (previamente calculado farmacocineticamente) para a ação eficaz desse anticoncepcional é diminuindo, passando a apresentar efeitos subterapêuticos e, portanto, não contraceptivos.

FILTRAÇÃO GLOMERULAR – SISTEMA DE SECREÇÃO TUBULAR ATIVO

Como se sabe, a filtração é um processo passivo apenas para moléculas de pequeno tamanho ou baixo peso molecular, dependendo da pressão da arteríola aferente. Já para ácidos (na forma aniônica) e bases (na forma catiônica) a secreção se dá por **transporte ativo** por meio de receptores específicos, que lançam estes fármacos contra o gradiente eletroquímico.

Este sistema de secreção tubular ativo a nível renal é um sistema bastante comum e largamente utilizado pelos fármacos. Portanto, a interação medicamentosa a cerca da competição de fármacos por esses transportadores influenciam significativamente na quantidade de fármacos que serão ou não eliminados.

Dependendo do tipo de eliminação, podemos dizer que, normalmente, o fármaco é eliminado obedecendo a uma **cinética de primeira ordem**, que consiste em uma eliminação não limitada (insaturada) a favor do gradiente eletroquímico. Diz-se, então, que o transporte passivo cessa quando as concentrações em ambos os lados do compartimento se igualam (50% permanece no primeiro compartimento e 50% passou para o outro).

Com isso, para continuar a excreção, esses 50% do fármaco que passaram para o outro compartimento devem ser excretados, gerando, assim, um novo gradiente de concentração que faz com que, gradativamente, o restante do fármaco no primeiro compartimento seja eliminado. Esse tipo de fármaco, por exemplo, não traz preocupações quanto ao seu índice toxicológico, uma vez que será excretado em poucas horas. Diferentemente de fármacos que são eliminados obedecendo a uma **cinética de ordem zero**, que consiste em uma eliminação saturada (que depende da disponibilidade dos transportadores na membrana para carrear o fármaco para a luz tubular), ou seja, secreção tubular ativa por um sistema catiônico ou aniônico. Esse tipo de fármaco traz uma preocupação toxicológica, pois ao se aumentar a sua administração, tem-se apenas a certeza que haverá interação medicamentosa em nível de excreção renal, tendendo a acumular-se no organismo. Resta saber apenas se o fármaco é bastante tóxico para outros tecidos ou não. Desta forma, em resumo, temos:

- **Eliminação por cinética de primeira ordem:** é proporcional à quantidade da droga a ser eliminada. É uma eliminação não saturada, ou seja, não necessita de transportadores. O tempo de meia vida do fármaco é, portanto, constante, sendo, para a maioria dos fármacos deste tipo de aproximadamente 4,5h.
- **Eliminação por cinética de ordem zero:** é uma eliminação saturada pois depende do número de transportadores disponíveis. Estes transportadores farão, então, a excreção de quantidades iguais da droga, mas em tempos diferentes. O tempo de meia vida dos fármacos, neste caso, é maior.

OBS⁵: Existem fármacos eliminados obedecendo a uma cinética de primeira ordem que, dependendo da concentração que este é administrado, passar a ser eliminado obedecendo a uma cinética de ordem zero. O ácido acetilsalicílico (AAS) é um exemplo prático desse efeito: o AAS, quando é administrado com 500mg em intervalos de 4/4h, ele apresenta um efeito analgésico e antitérmico. Mas para se obter um efeito anti-inflamatório, eleva-se essa concentração para 1000mg em intervalos de 6/6h. O aumento do intervalo de administração quando se aumenta a taxa posológica desse fármaco é obrigatória pois, quando é administrado em 1000mg, o AAS deixa de ser eliminado por uma cinética de primeira ordem para adotar a cinética de ordem zero, passando a competir por proteínas transportadoras dependente de energia nos néfrons, o que é um fato bastante significativo devido a possibilidade de toxicidade.

REABSORÇÃO

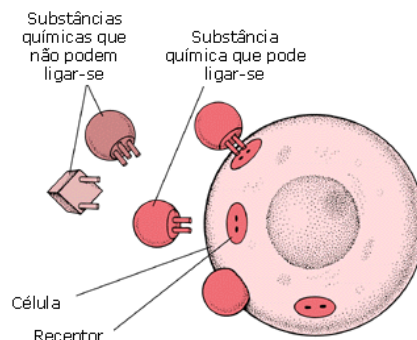
A reabsorção significa o retorno de substâncias da luz dos túbulos renais para a corrente sanguínea. Os fatores que influenciam nessa reabsorção são: pH urinário e pK do fármaco. Quando os ácidos e bases estão na sua forma apolar, serão reabsorvidos em nível renal. Isso significa que: acidificando a urina, favorece a excreção de fármacos básicos; alcalinizando a urina, favorece a excreção de fármacos ácidos.

FARMACODINÂMICA

(Professora Edilene Bega)

A farmacodinâmica (em estrito senso: dinâmica que o fármaco realiza no organismo) é o ramo da farmacologia que demonstra a infinidade de modos pelos quais os fármacos interagem com seus sítios alvo (o que depende do seu **mecanismo de ação**). Depois de terem sido administrados e absorvidos nos compartimentos orgânicos, quase todos os medicamentos alcançam a corrente sanguínea, circulam pelo corpo e interagem com diversos sítios específicos de ação.

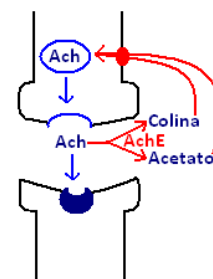
Porém, dependendo de suas propriedades ou da via de administração, um medicamento pode atuar apenas em uma área específica do corpo (por exemplo, a ação dos antiácidos fica em grande parte confinada ao estômago). A interação com o sítio-alvo comumente produz o efeito terapêutico desejado, enquanto a interação com outras células, tecidos ou órgãos pode resultar nos chamados efeitos colaterais (reações medicamentosas adversas).



MECANISMO DE AÇÃO

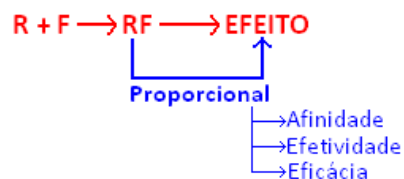
Podemos definir o termo **mecanismo de ação** como a atividade pela qual o fármaco desencadeia eventos que culminam com um efeito biológico. Este pode ser classificado em dois tipos:

- **Mecanismo de ação específico:** o fármaco interage, de forma específica, com **macromoléculas**, como por exemplo:
 - ✓ **Proteínas transportadoras** (Ex: carreadores de colina-hemicolina: esta proteína é responsável por fazer a captação da colina e do acetato na fenda sináptica, oriundos da quebra da acetilcolina pela acetilcolinesterase, depois que a acetilcolina realizou o seu efeito de neurotransmissor, sendo recaptada por proteínas transportadoras de membrana da fibra pré-sináptica para uma nova reutilização).
 - ✓ **Ácidos nucleicos** (Ex: antimicrobianos bacteriostáticos ou bactericidas com ação de inibir o crescimento ou o desenvolvimento das bactérias, respectivamente, interferindo no DNA ou RNA desses microrganismos)
 - ✓ **Enzimas** (Ex: ciclooxigenase: participa da cascata do ácido araquidônico na formação das prostaglandinas)
 - ✓ **Receptores farmacológicos acoplados à proteína G** (α e β receptores; receptores Muscarínicos): nesse caso, o fármaco reage com proteínas que são responsáveis por desencadear uma atividade em cascata.
- **Mecanismo de ação inespecífico:** o fármaco exerce ação sobre moléculas muito pequenas ou até mesmo íons. Suas propriedades são as seguintes:
 - ✓ Caracterizados por interagir com **moléculas simples ou íons** (Ex: antiácidos).
 - ✓ Realizam alteração da **pressão osmótica** (Ex: sulfato de Mg).
 - ✓ Realizam alteração da **tensão superficial** (Ex: dimeticoma: utilizado para diminuir a tensão nas vísceras causada por gases)
 - ✓ Apresentam um alto grau de **lipossolubilidade** (Ex: anestésicos gerais: clorofórmio e éter etílico).



INTENSIDADE DO EFEITO

Depois de estabelecida a ligação do fármaco e seu receptor, a intensidade do efeito é dada de maneira proporcional ao complexo fármaco-receptor atendendo a certas exigências. Isto quer dizer que, quanto maior for o número de moléculas ligadas aos seus receptores (atendendo a propriedades como afinidade, efetividade e eficácia), mais intenso será o efeito gerado por esta interação.



OBS¹: A **potência** refere-se à quantidade de medicamento (comumente expressa em miligramas) necessária para produzir um efeito, como o alívio da dor ou a redução da pressão sanguínea, por exemplo. Exemplificando, se 5 miligramas da droga B alivia a dor com a mesma eficiência que 10 miligramas da droga A, diz-se, então, que a droga B é

duas vezes mais potente que a droga A. Contudo, maior potência não significa necessariamente que uma droga é melhor que a outra. Os médicos levam em consideração muitos fatores ao julgar os méritos relativos dos medicamentos, como seu perfil de efeitos colaterais, toxicidade potencial, duração da eficácia (e, consequentemente, número de doses necessárias a cada dia) e custo.

OBS²: A **eficácia** refere-se à resposta terapêutica máxima potencial que um medicamento pode produzir. Exemplificando, o diurético furosemida elimina muito mais sal e água por meio da urina, que o diurético clorotiazida. Assim, furosemida tem maior eficiência, ou eficácia terapêutica, que a clorotiazida. Da mesma forma que no caso da potência, a eficácia é apenas um dos fatores considerados pelos médicos ao selecionar o medicamento mais apropriado para determinado paciente.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS QUANTO AO EFEITO

A **atividade intrínseca** consiste no conjunto de efeitos que foram desencadeados a partir da interação do fármaco com o seu sítio de ação. Duas propriedades importantes para a ação de uma droga são a afinidade e a própria atividade intrínseca. A afinidade é a atração mútua ou a força da ligação entre uma droga e seu alvo, seja um receptor ou enzima. A atividade intrínseca é uma medida da capacidade da droga em produzir um efeito farmacológico quando ligada ao seu receptor.

Medicamentos que ativam receptores (**agonistas**) possuem as duas propriedades: devem ligar-se efetivamente (ter afinidade) aos seus receptores; e o complexo droga-receptor deve ser capaz de produzir uma resposta no sistema-alvo (ter atividade intrínseca). Por outro lado, drogas que bloqueiam receptores (**antagonistas**) ligam-se efetivamente (têm afinidade com os receptores), mas têm pouca ou nenhuma atividade intrínseca – sua função consiste em impedir a interação das moléculas agonistas com seus receptores.

- **Agonistas:** possuem grande afinidade ao seu receptor e, ao se ligar a este, exercem uma consequência: desencadeia uma cascata de eventos (atividade intrínseca) que promove uma determinada ação. Existem três tipos diferentes de agonistas:

- **Agonista pleno (ou total):** desencadeia um efeito máximo, ocupando o número máximo de receptores ativos (e apenas estes) para desencadear o seu efeito. Este tipo de agonista impede também que os receptores ativos tornem-se inativos.



- **Agonista parcial:** desencadeia um efeito parcial, uma vez que tem afinidade tanto por receptores ativos (que realizam efeito biológico) quanto por receptores inativos (que não realizam efeito), diferentemente dos receptores agonistas plenos, que só se ligam a receptores ativos.



- **Agonista inverso:** tem afinidade apenas por receptores inativos, sem desencadear, portanto, um efeito biológico (atividade intrínseca). Este tipo de agonista pode ser confundido com fármacos antagonistas. Porém, a diferença básica entre ambos está no fato de que um fármaco antagonista é empregado no objetivo de bloquear uma atividade intrínseca (que geralmente, nos casos da administração desses fármacos, é uma atividade exacerbada); já o agonista inverso não realiza o efeito por uma falta de competência ou afinidade deste por seus receptores.



Ra: Receptor ativo
Ri: Receptor inativo
●: Fármaco

- **Agonista inverso:** tem afinidade apenas por receptores inativos, sem desencadear, portanto, um efeito biológico (atividade intrínseca). Este tipo de agonista pode ser confundido com fármacos antagonistas. Porém, a diferença básica entre ambos está no fato de que um fármaco antagonista é empregado no objetivo de bloquear uma atividade intrínseca (que geralmente, nos casos da administração desses fármacos, é uma atividade exacerbada); já o agonista inverso não realiza o efeito por uma falta de competência ou afinidade deste por seus receptores.

- **Antagonistas:** apesar de apresentarem afinidade ao seu receptor, estes fármacos não têm a capacidade de desencadear uma resposta intrínseca a partir do seu sítio de ação. O seu objetivo, na realidade, é justamente impedir a própria atividade intrínseca.

Muitas drogas aderem (se ligam) às células por meio de receptores existentes na superfície celular. A maioria das células possui muitos receptores de superfície, o que permite que a atividade celular seja influenciada por substâncias químicas como os medicamentos ou hormônios localizados fora da célula.

O receptor tem uma configuração específica, permitindo que somente uma droga que se encaixe perfeitamente possa ligar-se a ele – como uma chave que se encaixa em uma fechadura. Frequentemente a seletividade da droga pode ser explicada por quão seletivamente ela se fixa aos receptores. Algumas drogas se fixam a apenas um tipo de receptor; outras são como chaves-mestras e podem ligar-se a diversos tipos de receptores por todo o corpo. Provavelmente a natureza não criou os receptores para que, algum dia, os medicamentos pudessem ser capazes de ligar-se a eles.

Os receptores têm finalidades naturais (fisiológicas) mas os medicamentos tiram vantagem dos receptores. Exemplificando, morfina e drogas analgésicas afins ligam-se aos mesmos receptores no cérebro utilizados pelas

endorfinas (substâncias químicas naturalmente produzidas que alteram a percepção e as reações sensitivas). Uma classe de drogas chamadas agonistas ativa ou estimula seus receptores, disparando uma resposta que aumenta ou diminui a função celular.

Exemplificando, o agonista carbacol liga-se a receptores no trato respiratório chamados receptores colinérgicos muscarínicos, fazendo com que as células dos músculos lisos se contraiam e causando broncoconstrição (estreitamento das vias respiratórias). Outro agonista, o albuterol, liga-se a outros receptores no trato respiratório, chamados receptores adrenérgicos β_2 , fazendo com que as células dos músculos lisos relaxem e causando broncodilatação (dilatação das vias respiratórias).

Outra classe de drogas, chamadas antagonistas, bloqueia o acesso ou a ligação dos agonistas aos seus receptores. Os antagonistas são utilizados principalmente no bloqueio ou diminuição das respostas celulares aos agonistas (comumente neurotransmissores) normalmente presentes no corpo. Exemplificando, o antagonista de receptores colinérgicos ipratrópio bloqueia o efeito broncoconstritor da acetilcolina, o transmissor natural dos impulsos nervosos colinérgicos. Os agonistas e os antagonistas são utilizados como abordagens diferentes, mas complementares, no tratamento da asma.

O agonista dos receptores adrenérgicos albuterol, que relaxa os músculos lisos dos bronquíolos, pode ser utilizado em conjunto com o antagonista dos receptores colinérgicos ipratrópio, que bloqueia o efeito broncoconstritor da acetilcolina. Um grupo muito utilizado de antagonistas é o dos beta-bloqueadores, como o propranolol. Esses antagonistas bloqueiam ou diminuem a resposta excitatória cardiovascular aos hormônios do estresse – adrenalina e noradrenalina; esses antagonistas são utilizados no tratamento da pressão sanguínea alta, angina e certos ritmos cardíacos anormais.

DESSENSIBILIZAÇÃO E HIPERSENSIBILIZAÇÃO

Em resumo ao que já vimos, um fármaco, normalmente, se liga ao seu receptor, desencadeia uma atividade intrínseca, resultando em um efeito biológico. Neste momento, serão discutidos os tipos de receptores farmacológicos.

Porém, antes de detalharmos os tipos de receptores farmacológicos, devemos deixar bem claro os conceitos de termos estritamente ligados a estes receptores:

- **Dessensibilização (Taquifilaxia ou Down Regulation):** acontece quando o fármaco, mesmo interagindo com o receptor, não responde ao sinal e não se modifica quimicamente e, conseqüentemente, não desencadeia a atividade intrínseca, inexistindo então qualquer efeito biológico. Então, diz-se que houve dessensibilização quando o receptor não reage, mesmo interagindo com o fármaco, de maneira aguda. Isso ocorre, por exemplo, com alguns corticoides utilizados na dermatologia que, depois de algum tempo de uso, mais e mais aplicações do medicamento são necessários para realizar um efeito cada vez mais reduzido.
- **Hipersensibilização (Supersensibilização ou Up Regulation):** ao contrário do tipo de interação explanada anteriormente, na hipersensibilização há uma reposta exacerbada ou acentuada. Acontece, então, um efeito bem mais intenso e potente do que se era esperado da decorrência da interação entre o fármaco ligante e seu receptor.
- **Tolerância:** termo utilizado para uma adaptação de receptores à interação com o fármaco, sendo este utilizado já de modo crônico. Com isso, o receptor deixa de responder e não desencadeia mais um efeito biológico. É o que acontece com as “bombinhas” agonistas β_2 de uso dos asmáticos (utilizada para realizar a broncodilatação), que tende a reagir com tolerância ao uso crônico, exigindo um ajuste posológico ou até mesmo exigindo a substituição da droga para um melhor tratamento.

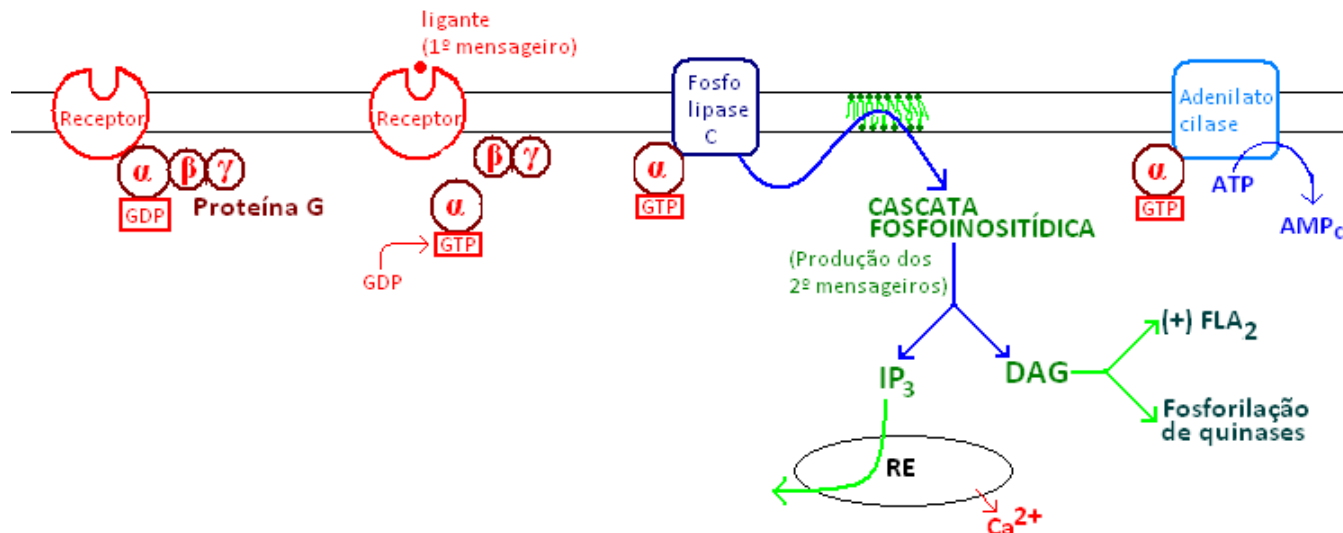
A teoria que explica estes fenômenos encontra fundamento nos mecanismos de controle intracelular de exteriorização dos receptores: existiriam então receptores ancorados na membrana plasmática assim como também existiriam receptores na membrana de vesículas citoplasmáticas, intracelularmente. Seria preciso então um sinal diferenciado para que estas vesículas pudessem então exteriorizar os seus receptores. Com isso, conclui-se que no caso da dessensibilização, haveria um déficit na produção dessas vesículas intracelulares contendo os receptores, enquanto que na hipersensibilização, há uma produção exagerada e contínua desses receptores.

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

A farmacodinâmica é a área da farmacologia que direciona seus estudos para o momento em que o fármaco, a partir de sua estrutura bioquímica e espacial interage de maneira específica (na maioria das vezes) com seus respectivos receptores nos sítios de ligação, desencadeando uma atividade intrínseca que, por sua vez, culmina em um efeito biológico. Os tipos mais comuns de receptores farmacológicos são:

- **Canais iônicos dependentes de ligante:** são comumente denominados receptores ionotrópicos. Participam principalmente da transmissão rápida de sinais químicos. Há um conjunto de proteínas oligoméricas dispostas ao redor de um canal iônico que, quando ocorre a ligação do ligante, há a abertura do canal em questão de milissegundos, desencadeando, a partir da entrada destes íons, um efeito biológico. Ex: nACh, GABA_A (receptores gabaérgicos transportadores de cloro), NMDA

- **Canais iônicos não-dependentes de ligante:** o fármaco pode se ligar diretamente a canais iônicos (Ex: colinoceptores: nicotínicos e muscarínicos). Quando estes receptores são estimulados, interferem diretamente sobre o efluxo e influxo de um determinado íon. São inibidos por fármacos classificados como *bloqueadores* e ativados por *ativadores*.
- **Enzimas dependentes de ligantes (Receptores ligados a quinases):** o fármaco se liga a parte externa de um enzima e estimula ação catalítica da mesma. Estão envolvidos principalmente em eventos que controlam o crescimento e a diferenciação celulares e atuam indiretamente ao regular a transcrição gênica. Os receptores de vários hormônios (como a insulina) e fatores de crescimento incorporam a tirosina quinase em seu domínio intracelular. São inibidos por fármacos classificados como *inibidores*.
- **Receptores subcelulares ou intracelulares:** receptores existentes no interior da célula, e não na membrana externa. Para alcançá-los, o fármaco deve atravessar a barreira lipídica dessas células, devendo ser, portanto, lipossolúveis. Controlam, de maneira direta ou indireta, a transcrição gênica. Os ligantes incluem hormônios esteroides, hormônios tireoideanos, vit D, Ac. retinoico. Os receptores são proteínas intracelulares, com isso, os ligantes devem penetrar nas células. Os efeitos são produzidos em consequência da síntese alterada de proteínas e, portanto, de início lento.
- **Receptores acoplados a proteína G (receptores metabotrópicos):** são conhecidos como receptores metabotrópicos (M1, M3 e M5 → GMPc; M2 e M4 → AMPc). Os fármacos que agem inibindo sua ação são chamados de *antagonistas* e os que estimulam são *agonistas*. A **proteína G** é uma proteína de membrana que consiste em três subunidades (α , β e γ), em que a subunidade α possui atividade GTPase e, quando se encontra em repouso (quando está ligada a GDP), está ligada as outras subunidades. Quando a subunidade alfa, sob estímulo da interação do receptor com o fármaco (primeiro mensageiro), se ativa (trocando GDP por GTP), ela adquire a capacidade de se mobilizar na membrana plasmática, separando-se das demais unidades, e alcançar a enzimas catalíticas como a *fosfolipase-C* (PLC) e/ou a *adenilato ciclase*, alterando a capacidade catalítica dessas enzimas.
 - **Via da fosfolipase C:** esta enzima catalisa, a partir dos lipídios de membrana, a formação de dois mensageiros intracelulares: o trifosfato inositol (IP_3) e o diacilglicerol (DAG):
 - ✓ O IP_3 , funcionando como segundo mensageiro, aumenta a concentração intracelular de cálcio: este aumento intracelular de cálcio desencadeia eventos como: contração, secreção, ativação enzimática e hiperpolarização de membrana.
 - ✓ O DAG ativa proteína quinase C que controla muitas funções celulares, como o aumento da atividade catalítica da fosfolipase-A2, enzima periférica da face interna da membrana que cliva fosfolípidios de membrana e dá início a cascata do ácido araquidônico. O DAG pode interferir diretamente fosforilando uma proteína quinase. Além disso, a PKC fosforila e ativa canais para a passagem de Cálcio do meio externo.
 - **Via da adenilato ciclase:** converte ATP em AMPc, o qual ativa proteínas quinases (responsáveis por fosforilar e ativar outras proteínas intracelulares).



OBS³: Quando um fármaco não entra na célula é chamado de **primeiro mensageiro**, sendo, portanto, responsável indireto pela resposta celular ao seu efeito. Quando o fármaco estimula o seu receptor e desencadeia uma cascata de reações, haverá a produção de um **segundo mensageiro** endógeno que, de fato, irá produzir os efeitos biológicos que caracterizam a ação do fármaco (primeiro mensageiro). Desta forma, temos:

- **Primeiro mensageiro:** por definição, é o ligante restrito a face externa da membrana que ao interagir com um receptor específico e, sem que seja necessário entrar na célula, é capaz de gerar uma transdução de sinal.
- **Segundo mensageiro:** qualquer molécula que é gerada intracelularmente a partir de um sinal gerado por um primeiro mensageiro e se encontra livre no citoplasma. Este segundo mensageiro é o responsável por realizar a função que o primeiro mensageiro deveria fazer se este entrasse na célula.

OBS⁴: O papel dos nucleotídeos cíclicos AMPc e o GMPc, no músculo, são relaxantes, com a exceção do AMPc no coração, onde seu o efeito é estimulante.

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (Professora Katy Lísias)

A classe dos medicamentos anti-inflamatórios podem ser divididos em *não-esteroidais* e *esteroidais*. Embora ambas as classes sejam abordadas no nosso estudo da Farmacologia II, neste capítulo serão abordados apenas aqueles classificados como não-esteroidais. Vale salientar, entretanto, que há uma diferença marcante entre esses dois tipos de medicamentos anti-inflamatórios. Uma delas, é que os AINEs agem interagindo com enzimas, já os esteroidais são esteroides que agem semelhantes aos hormônios endógenos desta natureza, estando relacionados, portanto, com receptores intracelulares. Independente de serem esteroidais ou não-esteroidais as ações farmacológicas de ambos são: antiinflamatória, analgésica e antipirética (antitérmica).

Os **medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (MAINEs ou AINEs)** são ácidos orgânicos fracos (ou seja, que não se ionizam completamente ou com facilidade) usados para tratar sinais e sintomas da inflamação. Esses medicamentos são utilizados para tratar processos inflamatórios instalados. Apresentam como ações farmacológicas: efeito anti-inflamatório, analgésico, antipiréticos. O fato de os AINEs serem ácidos fracos auxilia na sua absorção, visto que, se fossem ácidos fortes, dependendo do pH do meio, apresentariam um alto grau de ionização, interferindo na absorção e distribuição do fármaco e, por conseguinte, na sua atuação.

O intestino é o local ideal de absorção de fármacos no geral. Entretanto, como os anti-inflamatórios são fármacos ácidos, sua absorção pode ser iniciada no estômago (de forma mínima, pois a superfície de contato gástrica, quando comparada a do intestino, é pequena).

Os salicilatos e outros fármacos semelhantes utilizados no tratamento da doença reumática compartilham a capacidade de suprimir os sinais e sintomas da inflamação. Essas drogas também exercem efeitos antipiréticos e analgésicos, porém as suas propriedades antiinflamatórias é que as tornam de grande utilidade no tratamento de distúrbios em que a dor está relacionada à intensidade do processo inflamatório.

Embora nem todos os AINEs sejam utilizados para toda gama de doenças reumáticas, todos são provavelmente eficazes na artrite reumatoide, nas espondiloartropatias soronegativas (Ex: artrite psoriática e artrite associada à doença intestinal inflamatória), osteoartrite, síndromes musculoesqueléticas localizadas (Ex: entorses e distensões, dor lombar) e gota (à exceção da tolmetina, que parece ser ineficaz nesta doença). Como a **aspirina**, que é o AINE original, apresenta diversos efeitos adversos, foram desenvolvidos muitos outros AINEs na tentativa de melhorar a eficácia da mesma e diminuir a sua toxicidade.

BASES BIOQUÍMICAS DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

Os sinais do processo inflamatório são: dor, calor, rubor e edema. Esses sinais são mediados por substâncias endógenas. O processo inflamatório é caracterizado por três fases distintas: fase aguda, fase subaguda e fase proliferativa crônica. A via de transdução da **fosfolipase A2** é a via envolvida neste processo.

O processo inflamatório é uma resposta dos organismos vivos homeotérmicos, mediada por **prostanoides**, a uma agressão sofrida. Entende-se como agressão qualquer processo capaz de causar lesão celular ou tecidual. Esta resposta padrão é comum a vários tipos de tecidos e é mediada por diversas substâncias produzidas pelas células danificadas e células do sistema imunitário que se encontram eventualmente nas proximidades da lesão.

Este processo se desenvolve nas seguintes fases:

1. **Fase aguda:** resposta inicial e transitória. Ocorre **vasodilatação local** e **aumento da permeabilidade do vaso**, em resposta a liberação de prostaglandinas (PGE_2 e TXA_2) e de citocinas (IL-1 e IL-6) pelo **foco inflamatório**. A vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo próximo ao foco inflamatório para melhorar o acesso das células inflamatórias à região e tentar debelar a inflamação. Estes fenômenos geram rubor, edema e calor na região inflamada. O vaso, além de dilatar, ainda por meio da ação de citocinas, sofre modificações em nível molecular, aumentando as suas fenestrações e expressando um maior número de moléculas de adesão, o que facilita o acesso das células inflamatórias para o foco. As células endoteliais, nesta fase, passam a sintetizar e liberar quantidades supra-basais de prostaglandinas E_2 e prostaglandinas I_2 (prostaciclina), o que aumenta a vasodilatação e a permeabilidade dos vasos.
2. **Fase subaguda tardia:** resposta imune em que ocorre infiltração de leucócitos e macrófagos (ainda por meio da liberação de PGE_2 e TXA_2). Essas células, por meio do mecanismo de quimiotaxia, migram em direção ao foco inflamatório.
3. **Fase proliferativa crônica:** ocorre degeneração tecidual (necrose) e fibrose por incapacidade do organismo de reverter o quadro inflamatório. Trata-se de uma fase indesejada, sendo necessário, portanto, a interferência de um medicamento anti-inflamatório não-esteroidal ainda na fase subaguda para evitar o desenvolvimento desta 3ª fase.

A inflamação, como se sabe, nada mais é que um mecanismo de defesa do organismo, sendo, portanto, um fenômeno natural e benéfico em que as células de defesa do sistema imune atacam agentes invasores. Portanto, a droga antiinflamatória não pode ser administrada em qualquer fase deste evento: para realizar um efeito benéfico, o anti-inflamatório não deve agir nas fases de ativação e de ação das células de defesa; o processo inflamatório, entretanto, se não for dosado e atenuado, desencadeia a sua terceira e última fase caracterizada por lesão tecidual, sendo esta a fase ideal para sofrer intervenção de um MAINE.

Em alguns casos, porém, os pacientes tomam medimentos antes da estauração de processos infecciosos. Esta conduta não é conveniente, pois além de impedir a resposta imune, pode provocar o aparecimento de mecanismos de resistências desenvolvidos por estes agentes infecciosos aos medicamentos administrados.

As fases aguda e subaguda são mediadas por substâncias derivadas de uma cascata de eventos que ocorrem nas células do endotélio: são os **mediadores pró-inflamatórios** ou **prostanoides** (prostaglandias, tromboxanos, prostacilinas e leucotrienos).

A fase em que o anti-inflamatório deve ser administrado é, portanto, durante a transição da fase 2 para a fase 3, no intuito de impedir a fase proliferativa crônica. Caso contrário, o processo inflamatório evoluirá, trazendo consequências como lesões, degeneração e necrose tecidual.

CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS MAINES

Os MAINES, por serem incluídos em um grupo de medicamentos cuja receita médica não é necessária, são extremamente conhecidos e largamente utilizados diariamente. Os AINES mais conhecidos são: **dipirona**, **dipirona sódica** (EF: Anador®, Dorflex®), **diclofenaco** (EF: Cataflan®), **ácido mefenâmico** (EF: Ponstan®), **nimesulida** (EF: Nisoflan®). O **paracetamol** (EF: Tylenol®), embora não exerça ação antiinflamatória, exerce o mesmo mecanismo de ação dos AINES para apresentar seu efeito antitérmico e analgésico (por esta razão, é descrito neste grupo).

OBS¹: Todo fármaco – sem exceção – apresenta efeitos colaterais. Por isso, é aconselhável avaliar o fator risco-benefício antes de prescrever medicamentos a um paciente.

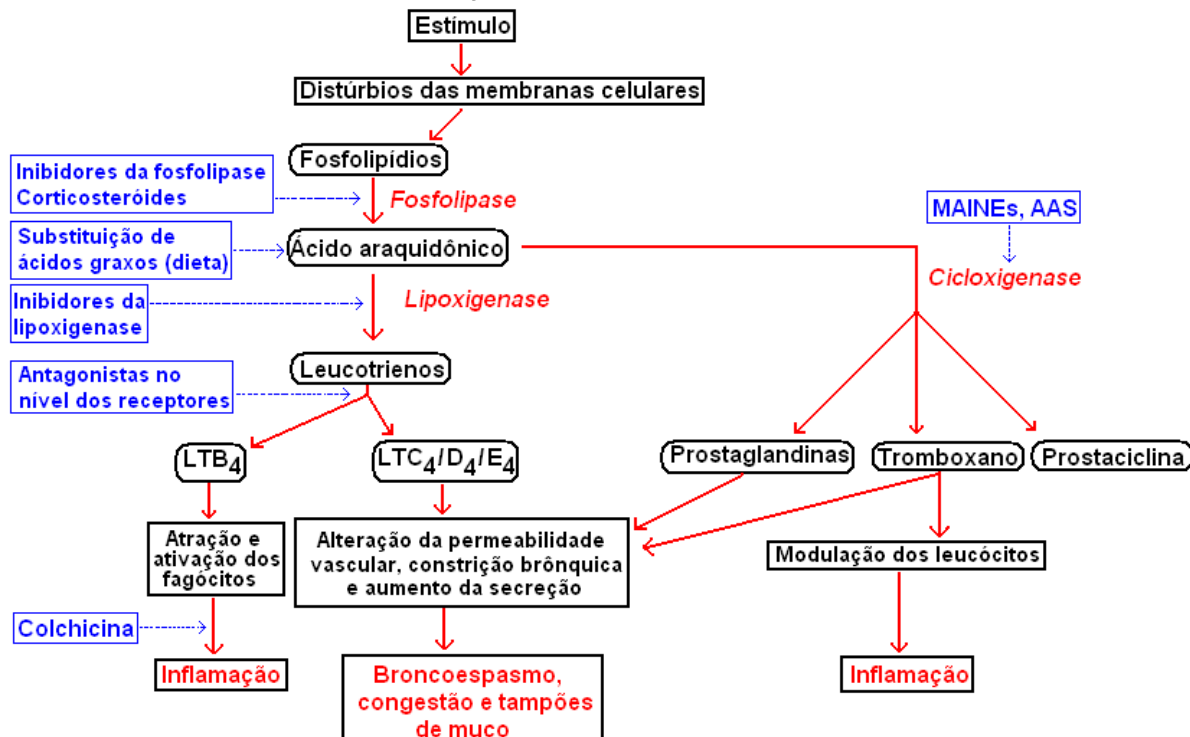
OBS²: Especialidade farmacêutica (EF) = nome comercial (ou marca registrada - ®).

Princípio ativo = nome científico (composto do fármaco).

CADEIA DA FOSFOLIPASE A₂ E MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES

Cabe, neste momento, estudar o mecanismo pelo qual os AINES interferem na cadeia da inflamação, no intuito de impedir a indesejada fase 3 do processo inflamatório.

Assim como qualquer fármaco, os AINES, para realizar qualquer efeito molecular em nível celular, deve se ligar a um receptor farmacológico específico e desencadear sua atividade intrínseca. Ao ser ativado, o receptor inicia uma cascata de eventos que culmina em uma transdução de sinal.



O objetivo inicial da **via da fosfolipase** (mais especificamente, a **fosfolipase A₂**, que quebra, em especial, fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina), é gerar os prostanoídeos (PGE₂ e PGI₂), que servirão como metabólitos que intensificam o processo inflamatório, desencadeando as fases 1 e 2. Em outras palavras, as prostaglandinas e as prostaciclina (geradas na cascata da fosfolipase A₂) são mediadores pró-inflamatórios responsáveis por desencadear a fase 1 (vasodilatação e aumento da permeabilidade celular); os tromboxanos e leucotrienos são substâncias responsáveis pela fase 2 (efeito quimiotático para eosinófilos, neutrófilos e macrófagos).

Como vimos, a fosfolipase A₂ quebra fosfolipídios específicos da membrana plasmática das células endoteliais (fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina) formando, como resultado desta quebra, o **ácido araquidônico**.

Primeiramente, acontece um estímulo determinante para desencadear a resposta inflamatória: este estímulo pode ser de natureza antigênica (bactéria, helminto, etc.) ou traumática. Com a lesão das membranas celulares da região, cria-se um foco inflamatório, região em que a liberação de citocinas será fundamental para estabelecer a resposta imune. Este evento estimula a quebra de fosfolipídios de membrana por meio da enzima fosfolipase A₂, produzindo grandes concentrações de ácido araquidônico. Uma vez degradados fosfolipídios de membrana pela ação da fosfolipase A₂, ocorre a formação do ácido araquidônico (que funciona, nesta via, como 2º mensageiro), o qual é substrato para duas enzimas presentes no citoplasma: a **lipoxigenase** e a **cicloxigenase**.

Caso o ácido araquidônico sofra a ação da lipoxigenase, serão formados leucotrienos que apresentam funções diretas no processo inflamatório (agem, por exemplo, como substâncias quimiotáticas que conseguem atrair células do sistema imune para o tecido inflamado) promovendo, além disso, broncoconstrição e permeabilidade vascular. Já se o ácido araquidônico sofrer ação da cicloxigenase (COX), ocorrerá a formação de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina.

As prostaglandinas e as prostaciclina são substâncias que irão promover um aumento da permeabilidade celular, vasodilatação (para que mais sangue chegue à região inflamada e, concomitantemente, mais células tenham acesso a este tecido). Todo este mecanismo tem o intuito de iniciar o processo inflamatório. Uma vez que a COX atua sobre o ácido araquidônico, apenas por meio desta enzima é que serão formados mediadores pró-inflamatórios para intensificar o processo inflamatório.

OBS³: As células já apresentam no seu interior as enzimas lipoxigenase e cicloxigenase (enzimas intracelulares). À medida que o estímulo chega à célula, ele desencadeia um aumento intracelular das concentrações de ácido araquidônico. Este estímulo ativa ainda a fosfolipase A₂, que é uma enzima de membrana celular. Ela, uma vez ativada, degrada fosfolipídeos de membrana (mais especificamente, fosfolipídeos cíclicos: fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina) formando, cada vez mais, ácido araquidônico. Portanto, é dessa forma que estímulos externos aumentam a concentração do ácido araquidônico dentro da célula. Este ácido, uma vez em altas concentrações dentro da célula, pode sofrer ação das enzimas lipoxigenase e cicloxigenase presentes na célula.

O aumento da atividade da cicloxigenase, portanto, favorece o aumento das prostaglandinas pré-inflamatórias, que medeiam o mecanismo do processo inflamatório. Todos os AINEs se ligam e inibem a enzima **cicloxigenase (COX)**, presente nas células endoteliais. É deste modo que esses medicamentos interferem no processo inflamatório.

OBS⁴: Alimentos considerados “carregados” (como os crustáceos e carne de porco) interferem, de fato, no processo inflamatório. Esse tipo de alimento apresenta uma grande quantidade de fosfolipídios, que servem de substrato para a fosfolipase A₂. Na membrana das células dos crustáceos, por exemplo, existe uma grande quantidade de fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, que são precursores do ácido araquidônico. Consequentemente, o processo inflamatório tende a ser potencializado (uma vez que: aumentando o substrato, aumenta-se o produto). Por este motivo, durante o tratamento com anti-inflamatórios, a dieta exclusiva deste tipo de alimento deve ser adotada para que não haja interferência na ação dos fármacos, uma vez que este tem por finalidade inibir a enzima cujo substrato é aumentado pela dieta rica em alimentos deste tipo.

OBS⁵: Durante o processo inflamatório, o organismo, em geral, aumenta a produção de enzimas. Isso ocorre devido ao aumento da transcrição gênica. Portanto, com o aumento do substrato, graças ao aumento da transcrição gênica, ocorre o aumento da concentração das enzimas da cascata do ácido araquidônico, intensificando o processo inflamatório.

CICLOXIGENASE (COX)

A ação principal dos MAINEs, como vimos, é a inibição da enzima COX. Atualmente, foram clonados três tipos de COX (COX-1, COX-2 e COX-3, sendo esta última descoberta em 2001).

- A **COX-1** é a cicloxigenase do tipo **constitutiva**, ou seja, o organismo expressa a COX-1 independente da instalação ou não do processo inflamatório. Ela é responsável, entre outros processos, por uma função homeostática: para que um indivíduo mantenha a pressão arterial normal, por exemplo, o tônus do vaso deve estar normal. Caso este tônus aumente, e o vaso fique muito contraído, a pressão arterial tende a aumentar devido a uma maior resistência periférica. Como as prostaglandinas promovem vasodilatação (como o que ocorre na fase aguda do processo inflamatório), ela, neste caso, passa a ser produzida pela COX-1 para manter um equilíbrio no calibre dos vasos (se contrapondo ao efeito simpático sobre o vaso), contribuindo na manutenção do tônus vascular. A COX-1 está presente nas células endoteliais, plaquetas, mucosa gástrica.

- As **COX-2** e **COX-3** são isoformas da cicloxigenase, sendo consideradas do tipo **indutivas** (que necessitam de um estímulo inflamatório para serem sintetizadas). É importante ressaltar que todos os tipos de COX agem sobre o ácido araquidônico para formar prostanoídes: a COX-1, entretanto, está mais relacionada com o processo de homeostase, enquanto que a COX-2 é induzida durante a inflamação, estando mais relacionada com o processo inflamatório; e a COX-3 age em locais específicos como o coração e o hipotálamo. Além das funções e da localização específica, as COX-2 e 3 diferem da COX-1 devido ao fato de esta ser constantemente produzida pelo organismo, enquanto que aquelas são produzidas apenas sob estímulo de células do sistema imune presentes no foco inflamatório.

OBS⁶: Um dos principais efeitos colaterais dos AINEs é o desenvolvimento de gastrites ou processos similares que irritam a mucosa gástrica. Isso ocorre porque inibindo a COX-1, há uma diminuição nas concentrações da prostaglandina E_2 (PGE_2), responsável por estimular as células principais do estômago a produzirem muco e bicarbonato que recobre e protege as paredes do estômago.

OBS⁷: Existem medicamentos que devem ser administrados próximo à alimentação, assim como há aqueles que não devem ser ingeridos junto à refeição. Isso depende da constituição química de cada fármaco. A administração dos MAINES, por exemplo, deve ser feita junto à refeição, sendo totalmente **contra-indicado usá-los durante jejum**. Este fato está relacionado com a função da COX-1 que, por sua vez, é responsável pela homeostase e pela produção de muco no estômago: a célula parietal do estômago é responsável pela liberação de HCl, ácido que, além de participar do processo digestivo, pode lesionar a própria mucosa gástrica. Existe, portanto, uma prostaglandina que estimula a produção de muco que, por sua vez, reveste a mucosa do estômago, formando uma barreira que protege as células gástrica contra a ação da HCl. Quando se faz uso de AINE, as COX são inibidas, assim como vimos anteriormente. Isso provoca a diminuição da produção de prostaglandinas e, consequentemente, de muco. Este fato faz com que a mucosa gástrica fique cada vez mais exposta à ação do HCl, que pode, inicialmente, causar gastrites que podem evoluir para úlceras. Portanto, é contraindicado o uso de AINEs via oral para pacientes com gastrites ou úlceras gástricas – para eles, deve ser feita a administração via parenteral destes medicamentos. Daí a importância de se administrar MAINES durante as refeições: o alimento, por si só, diminui o pH do estômago e causa um efeito protetor à mucosa gástrica, o que diminui a ação corrosiva do ácido à mucosa.

OBS⁸: A administração de AINEs geralmente é feita junto a medicamentos protetores gástricos (como o **Omeprazol**, um inibidor da bomba de cloro gástrica) e/ou por meio de outra via de administração que não seja oral (como a via endovenosa ou intramuscular). Esta conduta é largamente utilizada para pacientes com úlceras gástricas graves. O Cytotec® (princípio ativo: **Misoprostol**) também é uma droga protetora gástrica utilizada por pacientes que apresentam graves úlceras gástricas. É uma droga análoga ao PGE_1 . O Cytotec®, entretanto, pode causar **aborto** como efeito colateral: este medicamento age ainda como a $PGF_{2\alpha}$, que apresenta, entre outras funções, a capacidade de intensificar as contrações uterinas. A $PGF_{2\alpha}$ é produzida em pequenas quantidades pela mulher durante o período menstrual e no período próximo ao parto. Mulheres com risco de aborto são indicadas a usar AINEs para inibir a produção de $PGF_{2\alpha}$, uma vez que estas mulheres produzem altas concentrações desta prostaglandina.

OBS⁹: Para que a célula produza COX-2 e COX-3, o seu núcleo deve ser informado e ativado por citocinas produzidas durante o processo inflamatório, ativando o receptor que desencadeia uma transdução do sinal que foi até o núcleo da célula que, quando ativado, passa a produzir as enzimas COX-2 e 3.

OBS¹⁰: Conclui-se que, mesmo sem a instalação do processo inflamatório, já há uma concentração basal de COX1, ao passo em que apenas por estímulo inflamatório, haja a produção em maior quantidade de COX-2 e COX-3 (sendo esta produzida especificamente no hipotálamo, no centro termorregulador, relacionando-se, portanto, no mecanismo da febre).

OBS¹¹: Para que o indivíduo apresente **febre**, o organismo tende a produzir muito calor e dissipar pouco (armazenando este calor extra na forma de febre). As prostaglandinas também ativam o centro termorregulador: quando existe alguma prostaglandina no hipotálamo, o centro é ativado, fazendo com que o corpo produza muito calor, mas não o utilize, promovendo um aquecimento generalizado no organismo (mecanismo conhecido como febre ou hipertermia). A partir do momento que o AINE administrado inibe a COX-3, há uma diminuição na produção de prostaglandinas que desencadeiam a febre agindo em nível hipotalâmico. Este é o efeito antipirético dos MAINES.

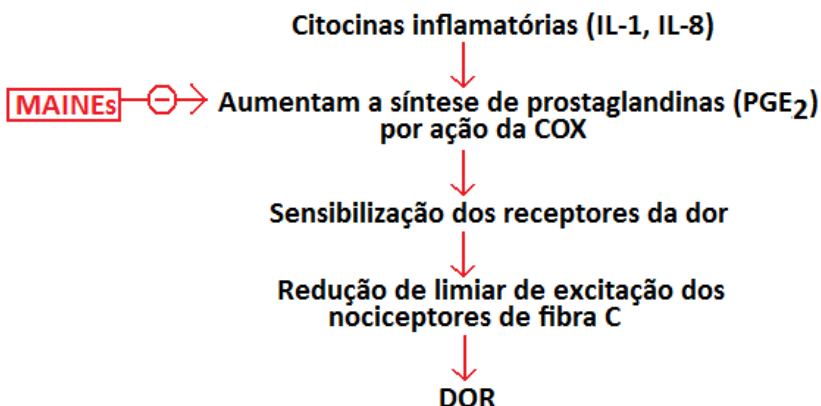
OBS¹²: Alguns tipos de **cefaleia leve** são causados pela simples dilatação arterial da região (gerando uma dissipação térmica e a pulsação notável dos vasos envolvidos), o que promove uma compressão de nociceptores na periferia destes vasos, estimulando a percepção de estímulos dolorosos. O uso do **Paracetamol** (que também é um AINE) diminui a dor por inibição da produção das prostaglandinas, responsáveis pela vasodilatação.

OBS¹³: Não é adequado nem desejado inibir a COX-1, uma vez que esta é responsável pela manutenção da homeostase. É aconselhável o uso de inibidores reversíveis da COX-1 ou o uso de inibidores específicos de COX-2 e 3. Os AINEs seletivos para COX-2 (os *Coxibs*) são os melhores, entretanto, são muito mais caros. Por outro lado, admite-se a possibilidade de estes fármacos apresentarem efeitos colaterais (como a gastrite) bem mais diminuídos quando comparados aos AINEs não-seletivos. Porém, por mais que uma droga seja seletiva, não significa dizer que ela é específica, não podendo excluir o surgimento de efeitos colaterais (mesmo que sejam diminuídos).

EFEITO ANALGÉSICO DOS AINES

As citocinas do processo inflamatório (principalmente a IL-1 e a IL-8) induzem a produção de COX (principalmente a COX-2) por meio do aumento da transcrição gênica desta enzima. O aumento da COX promove o aumento da síntese de PGE_2 , que tem a função de sensibilizar os receptores de dor (nociceptores). Quando o nociceptor é ativado e sensibilizado, o limiar de dor diminui, o que pode desencadear esta modalidade sensitiva com maior facilidade.

Como os MAINES inibem a COX, há uma diminuição das concentrações de PGE_2 , fazendo com que o limiar de dor dos nociceptores seja restabelecido.

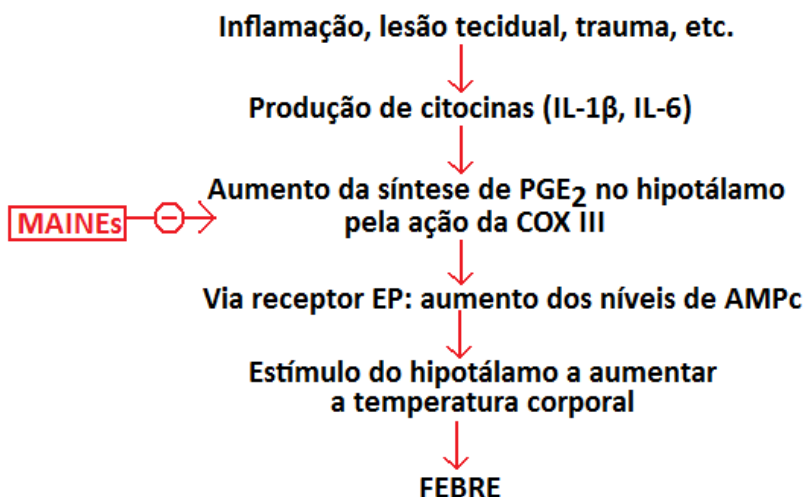
**EFEITO ANTITÉRMICO (ANTIPIRÉTICO) DOS AINES**

O processo inflamatório estimula a produção de citocinas (principalmente, a IL-6). A IL-6 induz a uma maior produção de COX no sistema nervoso central (especialmente a COX-3 no centro termorregulador do hipotálamo).

O AINE atua inibindo esta COX-3. Esta enzima produz ainda prostanoídes, como o PGE_2 no hipotálamo. Esta PGE_2 ativa seu receptor que, por transdução do sinal, faz com que o hipotálamo induza uma maior produção de calor pelo corpo. Desse modo, instala-se a febre. Inibindo a COX-3, este mecanismo é impedido.

OBS¹⁴: O paracetamol (Tylenol®) não apresenta efeitos anti-inflamatórios ou trombolíticos, mas sim, efeitos antipiréticos e analgésicos. É, portanto, o fármaco de escolha para tratamento de quadros de febre em caso de suspeita de dengue.

OBS¹⁵: A via de transdução de sinal que acontece no hipotálamo é a via da adenilato ciclase estimuladora que aumenta a quantidade de AMPc (o aumento de AMPc estimula mais os neurônios que, neste caso, quanto mais estimulados, mais febre será produzida). Portanto, quanto maior for a produção de prostaglandinas, maior será a sensação de febre. O paracetamol (AINEs) inibe a COX-3 que produz PGE_2 no hipotálamo.

**PRINCIPAIS REPRESENTANTES****ASPIRINA**

A longa história de uso da aspirina e a sua aquisição sem a necessidade de prescrição médica diminuem o seu valor quando em comparação aos outros AINEs mais novos. Hoje em dia, a aspirina é raramente utilizada como anti-inflamatório: foi substituída pelo Ibuprofeno e pelo Naproxeno, visto que são eficazes e também disponíveis sem receita médica e apresentam um perfil de segurança bom a excelente.



O ácido acetilsalicílico (AAS) é um ácido simples com pKa de 3,0 (a aspirina possui um pKa de 3,5) que além de exercer uma ação antiinflamatória, apresenta um considerável efeito antipirético, analgésico e trombolítico (sendo este efeito um dos mais importantes para a clínica médica). Os salicilatos são rapidamente absorvidos na porção superior do intestino delgado, produzindo níveis plasmáticos máximos de salicilatos dentro de 1-2 horas. A aspirina é absorvida na sua forma inalterada, sendo rapidamente hidrolisada (meia vida sérica de 15 minutos) em ácido acético e salicilato (que se liga imediatamente a albumina sanguínea por meio de uma ligação saturável) por esterases presentes nos tecidos e no sangue.

A alcalinização da urina aumenta a taxa de excreção de salicilato livre e seus conjugados hidrossolúveis.

As **ações farmacológicas** da aspirina são: antiinflamatória; desagregante plaquetário (trombolítico); analgésico (alívio da dor de intensidade leve a moderada, porém não eficaz para dor visceral); antipirético. A aspirina diminui ainda a incidência de ataques isquêmicos transitórios, da trombose da artéria coronária e da trombose após enxerto com derivação da artéria coronária. Estudos epidemiológicos sugerem que o uso de aspirina em longo prazo diminui a incidência de câncer de cólon, possivelmente relacionada a seu efeito de inibição da COX.

- **Efeitos anti-inflamatórios:** a aspirina é um inibidor não-seletivo de todas as isoformas da COX; entretanto, este salicilato é muito menos eficaz na inibição de qualquer uma dessas isoformas. A aspirina inibe irreversivelmente a COX e também inibe a agregação plaquetária, enquanto que os salicilatos não-acetilados (como a dipirona – ver OBS¹⁹) não exercem este efeito, ligando-se de forma reversível.
- **Efeitos analgésicos:** a aspirina tem um grande eficácia em reduzir a dor de intensidade leve a moderada através de seus efeitos sobre a inflamação e pelo fato de inibir provavelmente os estímulos dolorosos num sítio subcortical.
- **Efeitos antipiréticos:** a aspirina reduz a temperatura elevada, enquanto a temperatura normal é apenas levemente afetada. O efeito antipirético da aspirina é provavelmente mediado pela inibição da COX no sistema nervoso central e inibição da IL-1 (que é liberada pelos macrófagos durante episódios de inflamação).
- **Efeitos antiplaquetários:** a aspirina produz leve prolongamento do sangramento quando administrada em doses únicas e baixas (81 mg ao dia). Este efeito é duplicado se a administração for mantida por mais de uma semana. A alteração é devido à inibição irreversível da COX-1 plaquetária, de modo que o efeito antiplaquetário da aspirina persiste por 8-11 dias (que é o tempo de sobrevida da plaqueta).

OBS¹⁶: O AAS, diferentemente dos outros AINEs, tem a capacidade de acetilar, de forma **irreversível**, a COX-1 constitutiva das plaquetas, ou seja: uma vez que esta enzima é acetilada e inibida pelo AAS, ela não consegue mais se desfazer desta ligação, ficando, portanto, permanentemente desativada. Como as plaquetas são apenas fragmentos de células, elas não possuem núcleo nem capacidade gênica de sintetizar novas COX (perdendo, portanto, a capacidade de produzir tromboxanos, agentes agregantes plaquetários). Este déficit de COX acompanhará a plaqueta durante toda a sua sobrevida (que é de 8-11 dias). Neste caso, o sangue fica mais fluido devido ao efeito **desagregante plaquetário** do AAS. É por esta razão que **o AAS é contraindicado em casos de suspeita de dengue**, uma vez que esta doença, por si só, já apresenta isoformas cujo um dos sintomas é a desagregação plaquetária generalizada (gerando focos hemorrágicos).

OBS¹⁷: Quando o indivíduo faz uso de AAS com a finalidade desagregante plaquetária (ação trombolítica), o AAS acetila a COX-1 e a inibe. Esta inibição desencadeia na queda de produção de tromboxanos. Este tromboxano possui a função de agregar plaquetas e auxiliar no processo de coagulação sanguínea, evitando hemorragias. É por este motivo que pacientes cardiopatas fazem uso preferencial de AAS tamponado (**Somalgin®**) para diminuir a resistência periférica imposta pela viscosidade do sangue e prevenir a formação de trombos.

OBS¹⁸: Pacientes (principalmente idosos) que fazem uso de AAS com finalidade trombolítica, quando forem se submeter a procedimentos cirúrgicos, devem parar com o uso deste medicamento pelo menos 7 a 10 dias antes da cirurgia para evitar hemorragias durante o procedimento.

OBS¹⁹: A **dipirona**, assim como o AAS, inibe a COX-1 constitutiva das plaquetas. Porém, ela é mais indicada que o AAS pois ela inibe esta enzima de maneira **reversível**, apresentando, portanto, um menor efeito desagregante.

OBS²⁰: O órgão alvo do AAS, quando se quer um efeito anti-inflamatório, é o próprio tecido inflamado. Com isso, este medicamento deve chegar ao local com pelo menos uma dose mínima necessária para a sua ação farmacológica. Porém, antes de alcançar o seu sítio alvo, o AAS deve alcançar o sangue (já realizando, neste nível, o seu efeito trombolítico) e percorrer por esta via até o tecido onde o processo inflamatório está instalado. Por esta razão, a dose de AAS para efeitos anti-inflamatórios deve ser maior quando comparada a sua dosagem trombolítica.

- 500 mg, 4 vezes ao dia: função analgésica.
- 1000 mg, 6 vezes ao dia: função antiinflamatória, antitérmica.
- 100 – 200 mg diárias: função trombolítica.

OBS²¹: Enquanto a inflamação é um processo legítimo de defesa do organismo, a **infecção**, por sua vez, é um processo invasivo de microrganismos que causam a contaminação de um foco já inflamado. Não se trata infecção com anti-inflamatórios. Para este caso, deve-se fazer uso de **antibióticos** (ressaltando, neste caso, a importância de se fazer um antibiograma), geralmente associados a anti-inflamatórios.

PARACETAMOL OU ACETAMINOFENO

O paracetamol (especialidade farmacêutica: **Tylenol®**) ou acetaminofeno (mais conhecido deste modo nos EUA) é um dos fármacos mais importantes **utilizados no tratamento da dor leve a moderada** quando não há necessidade de efeito anti-inflamatório. Isso porque sua ação farmacológica esta baseada na ação analgésica e antipirética (agindo seletivamente na COX-3 do SNC), porém é um fraco agente anti-inflamatório (por agir apenas inibindo a COX-3), apesar de estar enquadrado na classe dos AINEs devido ao seu mecanismo de ação.

O acetaminofeno, portanto, trata-se de um inibidor fraco da COX-1 e 2 nos tecidos periféricos, que não possui nenhum efeito anti-inflamatório significativo. Evidências recentes sugerem que esta droga pode inibir a COX-3 do centro termorregulador do hipotálamo.

A fenacetina, uma pró-droga metabolizada a acetaminofeno, é mais tóxica do que seu metabólito ativo e não tem nenhuma indicação racional. O acetaminofeno, entretanto, apresenta uma alta hepatotoxicidade, podendo causar degeneração dos hepatócitos a partir de uma dose de 8g/dia média (cada comprimido tem cerca de 700-850 mg). Pacientes com problemas hepáticos devem evitar o uso deste fármaco.

OBS²²: Assim como o paracetamol é um inibidor específico para a COX-3, há também drogas inibidoras específicas para a COX-2 (como é o caso do **celecoxibe** e **rofecoxib**) que agem, principalmente, nos locais inflamados sem afetar a ação da isoenzima COX-1 “de manutenção” constitutivamente ativa (encontrada, por exemplo, no trato gastrointestinal, nos rins e nas plaquetas).

O paracetamol não atua sobre a inflamação por não se ligar à COX-2 produzida no foco inflamatório. Isto ocorre pois o meio em que o processo inflamatório acontece é repleto de ânions peróxidos (como o H_2O_2), substâncias liberadas por leucócitos para tentar debelar o antígeno e que se ligam à molécula do paracetamol, impedindo que esta se ligue, por sua vez, à COX-2. Portanto, em meios inflamados, devido à presença de grandes concentrações de ânions peróxidos, a ligação do paracetamol à enzima COX presente será quase que impossível.

OBS²³: Em **casos de suspeita de dengue**, o principal AINE a ser prescrito para debelar a febre é o **paracetamol**. Para efeitos anti-inflamatórios, mesmo em caso de suspeita de dengue, há médicos que prescrevem a dipirona, que apresenta uma ação trombolítica, pois, como já foi visto (*ver OBS¹⁹*), esta droga se liga e inibe a COX-1 das plaquetas. O fato de poder receitar dipirona para esses pacientes, mas de evitar o AAS, baseia-se na diferença de ligação com a COX-1 que estas drogas apresentam: enquanto que o AAS se liga de maneira irreversível com a COX constitutiva plaquetária, a dipirona se liga de maneira reversível, sendo menos maléficos para portadores de dengue.

CELECOXIB E ROFECOXIB

O celecoxib e o rofecoxib são potentes inibidores seletivos da COX-2. São eficazes no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite e atuam ainda como analgésicos e antipiréticos (característica esta compartilhada com outros AINEs).

Estes fármacos exercem pouco efeito sobre as prostaglandinas da mucosa gástrica ou sobre a agregação plaquetária. O celecoxib não causa mais edema ou efeitos renais do que outros membros do grupo dos AINEs; embora tenha sido documentada a ocorrência de edemas e hipertensão. Já o rofecoxib, em altas doses, está associado à ocorrência ocasional de edemas e hipertensão.

DICLOFENACO

O diclofenaco (**Cataflan®**) é um derivado do ácido fenilacético, que é relativamente não-seletivo como inibidor da ciclooxigenase. O uso deste medicamento está associado a efeitos adversos em cerca de 20% dos pacientes, como distúrbios gastrointestinais e ulceração gástrica.

Uma preparação associando diclofenaco com **misoprostol** (protetor gástrico análogo a PGE_2) diminui a ulceração gastrointestinal superior, mas pode resultar em diarreia. Outra associação de diclofenaco e **Omeprazol** mostrou-se também eficaz na prevenção de sangramento recorrente, mas com efeitos renais adversos.

MECLOFENAMATO E ÁCIDO MEFENÂMICO

O meclofenamato e o ácido mefenâmico (Postan®) inibem tanto a COX quanto a **fosfolipase A₂**, o que diminui a sensibilização de nociceptores.

O meclofenamato potencializa o efeito dos anticoagulantes orais, sendo contra-indicado durante a gravidez. O ácido mefenâmico é provavelmente menos eficaz do que a aspirina como fármaco anti-inflamatório, sendo claramente mais tóxico. Não deve ser administrado em crianças.

PIROXICAM E TENOXICAM

O piroxicam e o tenoxicam são inibidores não-seletivos da COX que, em altas concentrações, inibem a migração dos leucócitos polimorfonucleares, diminui a produção de radicais de oxigênio e inibe a função leucocitária. Apresentam em comum meia vida longa, eficácia e perfil de toxicidade.

INDICAÇÕES PARA A PRESCRIÇÃO DE AINEs

- ✓ Processos inflamatórios no geral;
- ✓ Cefaleia;
- ✓ Dismenorreia;
- ✓ Cólicas menstruais;
- ✓ Febre.

RESUMO: LISTAGEM FARMACOLÓGICA DOS AINES

- **Salicilatos acetilados:** Aspirina (AAS);
- **Salicilatos não-acetilados:** salicilatos de colina magnésio, salicilato de sódio e salicilsalicilatos.
- **Inibidores seletivos da COX-2 (coxibs):** celecoxib, etoricoxib, meloxicam, rofecoxib, valdecoxib.
- **Inibidores seletivos da COX-3:** paracetamol (Tylenol®)
- **Inibidores não-seletivos da COX:** diclofenaco (Cataflan®), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, meclofenamato e ácido mefenâmico (Postan®), nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tenoxicam, tiaprofeno, tolmetina, azapropazona e carprofeno.

CASOS CLÍNICOS

- ✚ Um paciente ambulatorial (que não é interno, ou seja, continuará seu tratamento em casa), que tinha dado entrada ao hospital previamente reclamando de uma lombalgia (dor lombar), foi encaminhado a um reumatologista. Este indicou ao paciente o uso de piroxicam (um MAINE não-seletivo de COX) via oral. O médico, neste momento, foi avisado que há um mês o paciente havia feito uma endoscopia e tinha sido diagnosticada a presença de uma úlcera gástrica em grau avançado. Mesmo assim, o médico continuou com a prescrição. A conduta do médico foi adequada? Que conduta terapêutica deve fazer o médico caso ele queira manter a prescrição do piroxicam ao paciente?

Resposta: A conduta da prescrição do AINE para um paciente com úlcera gástrica não foi adequada. Se o médico quiser manter a prescrição, ele deve indicar junto ao AINE um protetor gástrico (como o omeprazol). Além disso, o médico deve optar por outra via de administração: deve evitar a via oral e optar por uma via parenteral (sendo a via intramuscular a mais indicada). Ver OBS⁷.

- ✚ Um indivíduo que sofreu exposição aos raios solares durante todo um quente dia de verão chega ao ambulatório, à noite, queixando-se de febre intensa. Disse ao médico que fez uso de paracetamol, mas não sentiu melhora do quadro. Por que a febre não foi debelada?

Resposta: Embora o paracetamol seja a droga mais indicada para quadros de febre (por ser uma droga inibidora seletiva de COX-3, única COX presente no centro termorregulador do hipotálamo), o paracetamol de nada vai servir para amenizar a temperatura do paciente. Isto porque o problema do mesmo não é manifestado de forma central, ou seja, não é uma febre de etiologia ligada com a produção de PGE₂ por meio da COX-3. O corpo do paciente está emitindo altas temperaturas por um processo conhecido como “radiação”, em que o calor absorvido ao longo do dia está sendo dissipado naquele momento. O melhor modo de debelar este incômodo é por meio de compressas geladas (banhos frios, panos com água fria, hidratantes).

- ✚ Um paciente chega ao pronto socorro com quadros de febre intensa. O médico, no intuito de debelar a febre indicou AAS ao paciente. O problema, é que o profissional não percebeu que o paciente apresentava focos hemorrágicos, o que pode comprovar um caso de suspeita de dengue. A conduta adotada pelo médico foi adequada? Qual seria uma conduta opcional?

Resposta: A conduta de prescrever AAS foi extremamente equivocada e perigosa com relação à saúde do paciente. A própria presença de focos hemorrágicos já provam a gravidade de se administrar um AINE de ação trombolítica, por inibir de maneira irreversível a COX-1 das plaquetas, o que pode agravar ainda mais o quadro de hemorragias. O AAS é completamente contra-indicado em casos de suspeita de dengue. A dipirona, assim como o AAS, inibe a COX-1 constitutiva das plaquetas. Porém, ela é mais indicada que o AAS para os casos de febre pois ela inibe esta enzima de maneira reversível, apresentando, portanto, um menor efeito desagregante.

- ✚ Um paciente cardiopata de 75 anos passou a usar AAS diariamente depois da prescrição de seu cardiologista (que realizou uma anamnese completa), como medida preventiva, para evitar a formação de trombos. Em seguida, o paciente precisou se submeter a um procedimento cirúrgico. Que conduta terapêutica deve ser adotada pelo médico?

Resposta: Em primeiro lugar, o médico deve suspender o uso do AAS por um período de pelo menos 11 dias anteriormente ao procedimento cirúrgico, no intuito de evitar uma possível hemorragia letal durante a cirurgia.

- ✚ Foram prescritas, para dois pacientes, dosagens diferentes de AAS: o paciente A queixava-se de um processo inflamatório; o paciente B era cardiopata, e faz uso de AAS devido a sua ação trombolítica. Qual deve receber a maior dosagem?

Resposta: O paciente A, pois o sítio de ação do AAS neste caso (que servirá como um anti-inflamatório) é o tecido inflamado e, para que a droga chegue neste tecido em concentrações adequadas, ele deve ter passado previamente por processos de absorção, biotransformação, entre outros. Daí a necessidade de doses mais altas. Diferentemente do paciente B, no qual o sítio de ação do AAS é o próprio compartimento vascular (nível plaquetário).

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS (Professora Katy Lísias)

Os medicamentos anti-inflamatórios esteroidais (também conhecidos como corticoides, corticosteroides ou glicocorticoides) são drogas que agem semelhantemente ao **cortisol endógeno** (glicocorticoide), hormônio relacionado com o metabolismo da glicose e das proteínas, além de sua função antagonista das respostas imunológicas e inflamatórias. Estes medicamentos apresentam as mesmas funções que os medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (MAINEs) exercem, sendo adicionada a eles a **ação imunossupressora**.

Os glicocorticoides tornaram-se agentes importantes no tratamento de numerosos distúrbios inflamatórios, reumatológicos, alérgicos, hematológicos e outros distúrbios. Essa aplicação terapêutica estimulou o desenvolvimento de muitos esteroides sintéticos com atividade anti-inflamatória e imunossupressora.

Os esteroides farmacêuticos são habitualmente sintetizados a partir do ácido cólico (obtido do animal bovino) ou de sapogeninas esteroides, em particular, a diosgenina e hecopenina.

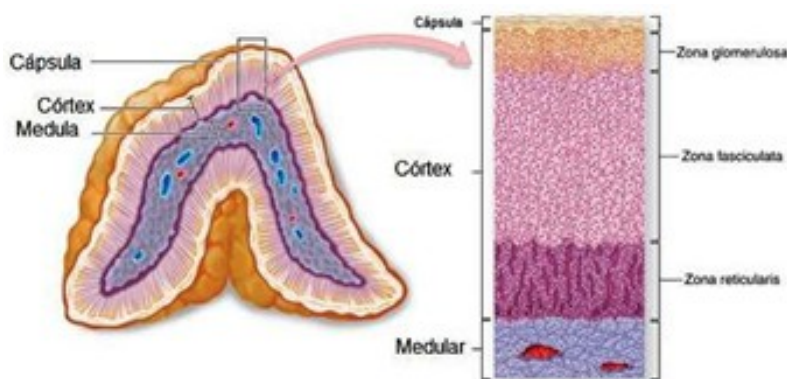
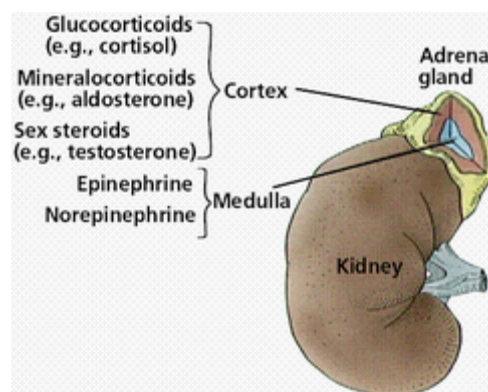
GLÂNDULA SUPRARRENAL E A PRODUÇÃO DO CORTISOL

No pólo superior de cada rim existe uma glândula endócrina que, devido a sua relação anatômica com o rim, coube-lhe a designação de **suprarrenal** (ou **adrenal**). Cortes coronais desta glândula nos permitem observar que a mesma é dividida em duas regiões distintas: o **córtex** e a **medula** da suprarrenal, de modo que as substâncias produzidas em cada região são diferentes.

As células cromafins presentes na medula da suprarrenal apresentam a mesma constituição embrionária de gânglios simpáticos, e são responsáveis por produzir catecolaminas como a **adrenalina** (80%) e **noradrenalina** (20%) e lançá-las na corrente sanguínea sob estímulo simpático. Portanto, a adrenalina é tida como um neuro-hormônio a partir do momento em que as células cromafins da medula da suprarrenal apresentam a mesma natureza dos neurônios pós-ganglionares simpáticos. Para que a noradrenalina seja transformada em adrenalina, é necessária uma reação de metilação por meio da enzima metil-transferase, presente apenas nestas células da suprarrenal. O principal sítio de ação da adrenalina produzida pela suprarrenal é o pulmão (realizando broncodilatação).

Já o córtex da suprarrenal é dividido em três zonas distintas de acordo com o tipo de célula e substância predominantemente produzida em cada região:

- ✓ Zona glomerulosa, mais externa, rica em células glomerulosas produtoras de **aldosterona**, um mineralocorticoide envolvido com o controle da reabsorção de sódio: age sobre os túbulos coletores renais aumentando a excreção de potássio e a reabsorção de sódio e, consequentemente, aumentando o volume vascular e a pressão arterial do indivíduo.
- ✓ Zona fasciculada, de localização intermediária, é rica em células fasciculadas produtoras de **cortisol**, hormônio hiperglicemiante, estando envolvido, portanto, no metabolismo dos carboidratos e proteínas.
- ✓ Zona reticulada, mais interna, é rica em células reticuladas produtoras de hormônios androgênicos (como o estradiol e a testosterona). Vale salientar, porém, que as gônadas são as principais responsáveis por produzir estes hormônios. Este fato é tão real que, quando há uma deficiência destas em produzir o hormônio, a glândula suprarrenal tenta suprir a produção, porém de maneira bem menos proporcional e eficaz. Os sintomas deste déficit são bem mais perceptíveis na mulher durante a menopausa, uma vez que o estradiol serve como um hormônio cardioprotetor e previne a osteoporose.



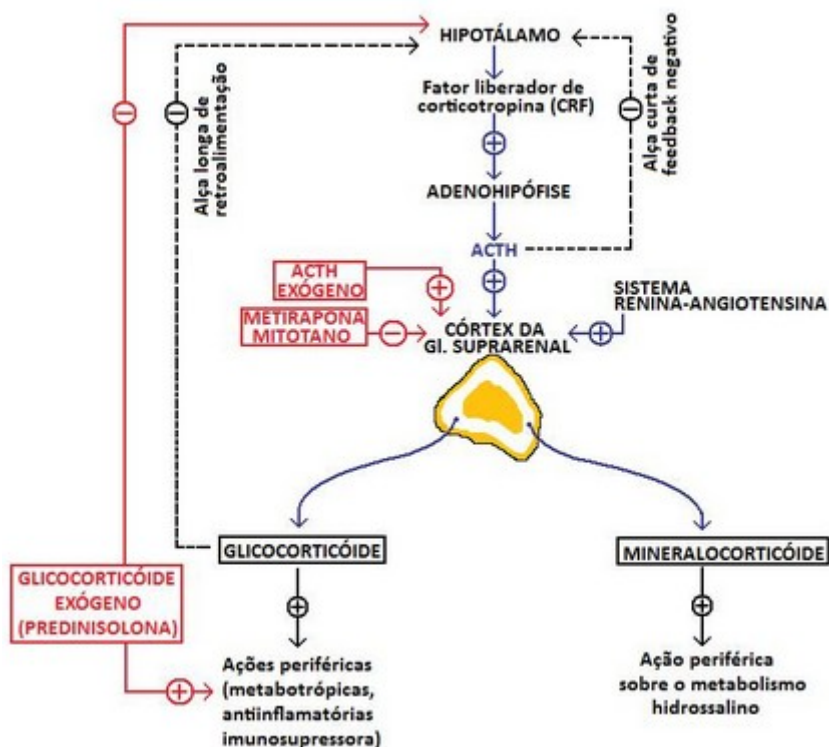
EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

O hipotálamo é o principal responsável por iniciar a cadeia de sinais que estimulam, por fim, o córtex da suprarrenal a secretar os respectivos hormônios de cada zona do mesmo. O hipotálamo, por meio do **fator liberador de corticotropina (CRF)**, estimula grupos específicos de células produtoras de hormônios da adeno-hipófise, lobo anterior da glândula hipófise.

Por meio deste estímulo, a adeno-hipófise passa a sintetizar e secretar o **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**. Este hormônio, em nível do córtex da adrenal, estimula todas as células produtoras de hormônios das três zonas desta região. O próprio ACTH (seja ele endógeno ou exógeno), quando em excesso, tem a capacidade de inibir a secreção de CRF pelo hipotálamo, por meio da alça curta de *feedback* negativo (ou retroalimentação negativa).

Uma vez estimulado pelo ACTH, o córtex da glândula suprarrenal passa a secretar, em maioria, dois tipos de hormônios:

- ✓ Os **mineralocorticoides**, como a aldosterona, cuja ação periférica está relacionada com a reabsorção de sódio em nível tubular renal.
- ✓ Os **glicocorticoides**, cuja ação está relacionada com o metabolismo dos carboidratos (é considerado um hormônio hiperglicemiante) e das proteínas, além de apresentar propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras. Os glicocorticoides (sejam eles endógenos ou exógenos, como por exemplo, a Prednisolona) têm a capacidade de inibir a secreção de CRF pelo hipotálamo, agindo em nível da alça longa de *feedback* negativo.



OBS: Entende-se, pois, o porquê de pacientes que fizeram uso de corticoides exógenos (ou mesmo ACTH exógeno) durante um longo período não puderem ser privados destes medicamentos de forma abrupta. De uma forma geral, o desmame dos corticoides deve ser feito de maneira gradativa, para que o hipotálamo também seja desinibido de maneira gradativa e volte a secretar CRF. Caso a retirada do fármaco seja feita de maneira abrupta, o hipotálamo não reinicia a secreção de CRF imediatamente, mas de maneira crescente e moderada, fazendo com que o paciente sofra com a falta de cortisol durante este período.

OBS²: O uso prolongado de corticoides exógenos pode fazer com que o córtex da suprarrenal deixe de funcionar e, com isso, sofra uma atrofia, podendo causar sinais e sintomas específicos assim que o fármaco é retirado (quadro conhecido como *Síndrome de Addison*).

HORMÔNIOS CORTICAIS

Os principais hormônios produzidos pelo córtex da suprarrenal sob estímulo do ACTH adeno-hipofisário são: mineralocorticoides, glicocorticoides e estradiol e testosterona.

MINERALOCORTICOIDES

Os mineralocorticoides são corticoides que interferem no equilíbrio de minerais pelo corpo. A aldosterona é o principal mineralocorticoide produzido pela zona glomerulosa da adrenal, sendo responsável pela retenção de sódio e excreção de potássio pelos túbulos renais.

Quando um paciente apresenta uma baixa na pressão arterial, o rim tenta controlá-la liberando renina. Esta é uma enzima que, quando chega na corrente sanguínea, converte angiotensinogênio (produzido pelo fígado) em angiotensina I que, por meio da enzima conversora de angiotensina (ECA, produzida pelos pulmões), é transformada, por sua vez, em angiotensina II. Além de apresentar a capacidade de aumentar a pressão arterial por si só, a angiotensina II estimula (por meio de receptores no córtex da adrenal) a síntese da aldosterona, mimetizando ainda mais no aumento da pressão arterial: a aldosterona faz com que haja uma maior reabsorção de sódio pelos rins para o sangue e, junto dele, água. Esta entrada de sódio e água nos vasos faz com que a volemia intravascular aumente e, consequentemente, aumente o débito cardíaco, fazendo com que a pressão tenda a subir.

GLICOCORTICOIDE

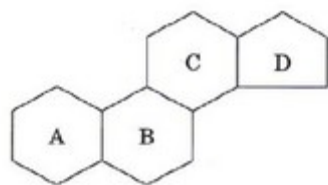
O glicocorticoide, principal cortisol endógeno, é responsável, principalmente, pelo metabolismo da glicose e de proteínas. Trata-se de um hormônio hiperglicemiante, pois favorece a gliconeogênese. Como foi visto, é produzido pelas células da zona fasciculada do córtex da medula da adrenal.

Pacientes que fazem uso prolongado de corticoides exógenos podem desenvolver diabetes por causa da ação hiperglicemiante deste hormônio.

ESTRADIOL E TESTOSTERONA

O estradiol e a testosterona são hormônios responsáveis pelo desenvolvimento de caracteres sexuais femininos e masculinos, respectivamente. Além disso, estes hormônios apresentam funções adversas no organismo, como é o caso da propriedade cardioprotetora do estradiol. Embora seja considerável a produção destes hormônios pela zona reticulada da adrenal, as gônadas (ovários e testículos) são os principais sítios de produção dos mesmos.

SÍNTESE DOS HORMÔNIOS CORTICAIS



Ciclopentanoperidrofenantreno

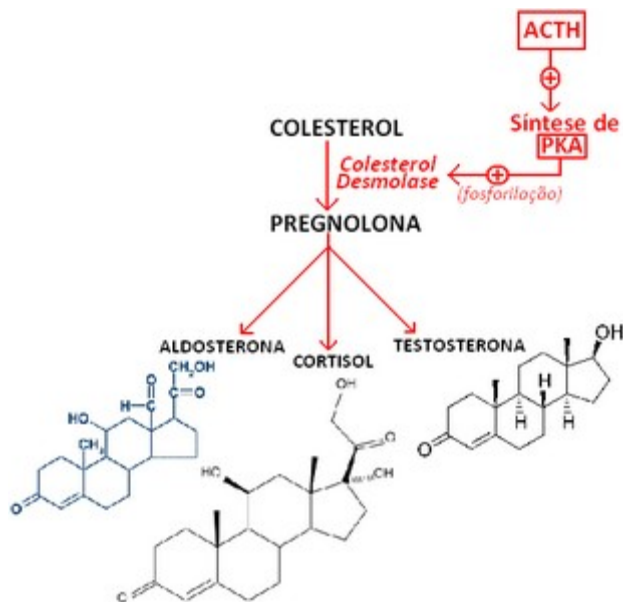
Os hormônios corticais (aldosterona, glicocorticoides, testosterona e alguns androgênios) são **hormônios esteroidais** de alto coeficiente óleo/água (o que significa que estes hormônios se solubilizam melhor em meios oleosos), ou seja, são **drogas lipofílicas** (o que já nos indica que os receptores destes hormônios não são de superfícies celulares, mas sim, do tipo intracelular).

O fato de todos os hormônios do córtex da adrenal serem classificados como esteroides, nos remete ao fato de que eles são todos derivados do **colesterol**, apresentando o **ciclopentanoperidrofenantreno** como um radical comum. É este grupo químico que confere às moléculas as suas características lipofílicas.

O colesterol que chega ao córtex da adrenal sofre a ação da enzima **colesterol desmolase**, sendo então transformado em pregnolona. Daí a importância do ACTH para a síntese dos hormônios esteroidais: o ACTH se liga ao seu receptor intracelular em nível das células do córtex da adrenal, sinaliza e estimula o núcleo destas células a sintetizar a proteína quinase A (PKA).

Esta enzima, por sua vez, fosforila e ativa ainda mais a enzima colesterol desmolase, responsável por converter o colesterol em pregnolona. Este produto serve como substrato para diferentes enzimas localizadas em diferentes zonas do córtex da adrenal.

Dependendo de qual enzima a pregnolona servir como substrato, ela dará origem a três vias metabólicas que resultarão na formação de um dos três principais hormônios corticais: aldosterona, cortisol e testosterona.



MECANISMO DE AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES

Os efeitos dos medicamentos anti-inflamatórios, independentemente de ser esteroidal ou não, são: inibição da atividade inflamatória, ação antipirética e ação analgésica. Os glicocorticoides, como já foi relatado, são uma série de medicamentos anti-inflamatórios que apresentam uma função somada: a **imunossupressora**. Os corticoides atuam via receptores hormonais intracelulares que independem de proteína G, tirosina cinase ou receptores ionotrópicos.

Quando o indivíduo faz uso de corticoide por qualquer que seja o motivo ou via de administração (oral ou parenteral, principalmente), ao chegar ao sangue, a droga vai se ligar à **albumina**. Desta maneira, ou seja, corticoide ligado à proteína plasmática, o fármaco ainda apresenta-se na sua forma inativa (*fração ligada do fármaco*). De forma semelhante, o cortisol endógeno (produzido pela zona fasciculada do córtex da glândula adrenal) se liga a uma outra proteína plasmática circulante, a **globulina ligante de cortisol (α -2-globulina)**, sendo esta fração ligada também a sua forma inativa. Ambos os tipos de cortisol (tanto endógeno, quanto exógeno) devem se desassociar das proteínas plasmáticas com as quais circulam para só assim, adentrar na célula e ativar o seu receptor intracelular.

OBS³: Durante um processo inflamatório intenso, o organismo expressa uma grande quantidade de α -2-globulina, induzindo a inativação em larga escala do cortisol endógeno. Devido a este déficit de ativação do cortisol endógeno, faz-se necessário a administração de cortisol exógeno.

Quando o cortisol é distribuído aos tecidos e se tornam ativos (ou seja, se desliga das proteínas plasmáticas), ele se torna capaz de atravessar a membrana plasmática, entrar na célula e ir ao encontro do seu receptor intracelular. Quando o hormônio se liga ao seu receptor, forma com ele um complexo que induz a uma mudança conformacional deste receptor, que será capaz de adentrar no núcleo e realizar efeitos sobre o material genético da célula.

Na maioria das células, existem dois tipos de receptores para os glicocorticoides: os **receptores α** e os **receptores β** . A frequente presença destes receptores em tantos tipos celulares justifica a grande variedade de efeitos colaterais destes fármacos.

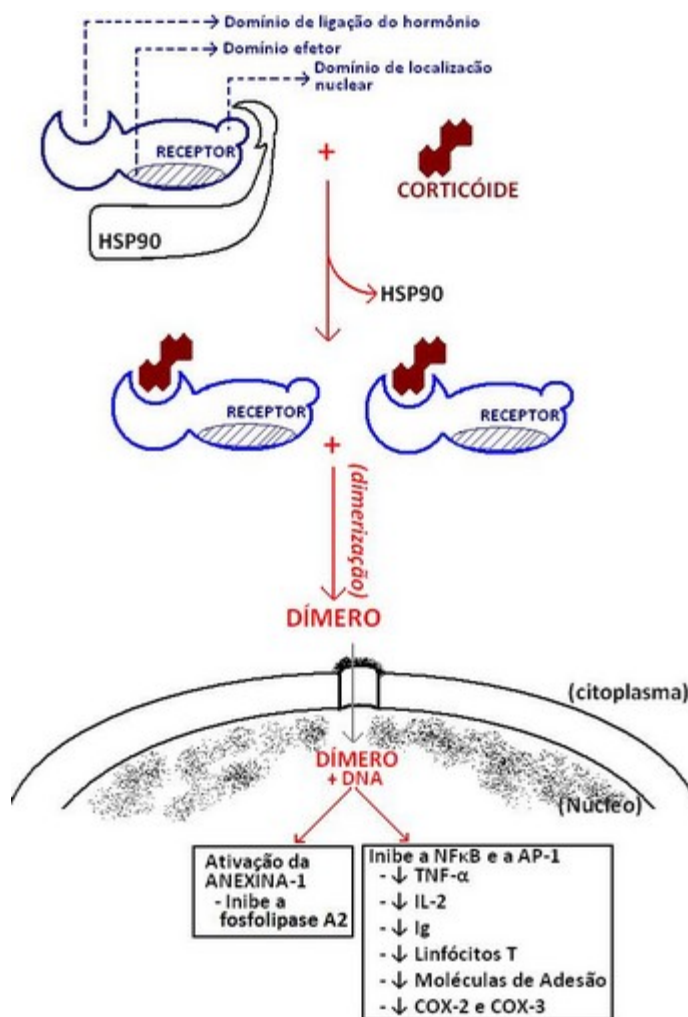
O receptor intracelular de um hormônio esteroidal apresenta três sítios ou domínios: *sítio de localização nuclear*, *sítio de ligação do DNA* (ou domínio efetor), *domínio de ligação do hormônio* (sítio responsável por receber o corticoide). Em condições normais, ou seja, sem a presença dos corticoides, o domínio efetor do receptor de corticoide encontra-se encoberto por uma proteína de choque térmico chamada **HSP90**, subunidade proteica responsável por estabilizar e inativar o receptor. A partir do momento que o corticoide se liga ao seu domínio de ligação, ele promove uma mudança conformacional no receptor de forma que a HSP90 perca sua afinidade por ele, desprendendo-se do receptor e exibindo o domínio ligante de DNA, sensibilizando e ativando, desta maneira, o receptor dos corticoides.

O complexo corticoide-receptor ativo (livres da HSP90) se liga a outro complexo também ativo, formando um **dímero** capaz de entrar no núcleo da célula e exercer a sua função que será descrita adiante. O dímero, ao chegar ao núcleo da célula com seu domínio de ligação do DNA livre, passa a ativar alguns fatores de transcrição e inibir outros. As ações nucleares do dímero corticoide-receptor são:

- ✓ Inativação dos fatores de transcrição **NF- κ B** e **AP-1**, responsáveis pela produção de citocinas capazes de ativar e de exercer papel quimiotático sobre células do sistema imune, como o TNF- α , IL-2, imunoglobulinas, moléculas de adesão, enzimas (como as cicloxigenases), etc. Vale lembrar que a COX-2 e a COX-3 são enzimas não constitutivas (diferentemente da COX-1), mas sim, são induzidas por citocinas liberadas pelas células do sistema imune. Inativando estes fatores de transcrição, o corticoide interfere diretamente na síntese de mediadores pró-inflamatórios, exercendo o seu efeito e debelando o processo inflamatório e justificar o seu efeito imunossupressor.
- ✓ Ativação do fator de transcrição **anexina-1** (chamada antigamente de lipocortina-1), fator responsável por inibir a enzima **fosfolipase A₂**, que quebra fosfolípidos de membrana para formar ácido araquidônico, que por sua vez, sofreria ação das lipoxigenases e das cicloxigenases. A partir do momento que os corticoides ativam a transcrição de anexina-1 e inibem a fosfolipase A₂, eles interferem não só na formação do ácido araquidônico, mas de todos os produtos da quebra do ácido araquidônico por meio das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase.

Os anti-inflamatórios esteroidais, portanto, ativam a anexina-1 (a qual inibe a fosfolipase A₂) e inibem os fatores de transcrição NF κ B e AP-1 (que inibem outros mediadores da inflamação e citocinas envolvidas nas respostas imunológicas), justificando o seu efeito anti-inflamatório e imunossupressor.

OBS⁴: A HSP90 é de fundamental importância na regulação da síntese proteica. Se esta proteína não existisse, o receptor de corticoides exerceria a sua função sem ser necessária a sua ligação com este hormônio. Quando o corticoide se desliga de seu receptor, a HSP90 volta a se ligar com o receptor e inibir o seu domínio efetor.



OBS⁵: O fato de os AINEs agirem apenas em nível citoplasmático e os corticoides agirem de forma mais sistêmica (de forma generalizada no organismo), em nível nuclear, põe esta série de fármacos sob uma prescrição de obrigatório controle. Além disso, os AINEs são administrados por curtos períodos (cerca de 15 dias), enquanto que os corticoides são utilizados por períodos mais longos (de meses a anos). Daí a importância de realizar o acompanhamento adequado dos pacientes que fazem uso de corticoides, principalmente devido ao efeito imunossupressor da droga.

OBS⁶: Todos os glicocorticoides têm alguma atividade mineralocorticoide. Isto ocorre porque a aldosterona (que é um mineralocorticoide) é quimicamente semelhante ao cortisol, e eles têm atividade parcial nos receptores do outro. A aldosterona age no rim, promovendo a retenção de água e sódio e excreção de potássio. Realiza ainda vasoconstrição. É interessante, portanto, pacientes hipertensos evitem corticoides com ação mineralocorticoide (como a Cortisona) e utilizarem outros que apresentam minimamente este caráter (Prednisolona e Dexametasona).

AÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS GLICOCORTICOIDES

METABOLISMO DA GLICOSE

Os glicocorticoides recebem esta denominação por serem capazes de aumentar os níveis de glicose no sangue (são **hiperglicemiantes**) por meio de dois mecanismos:

- ✓ Diminuem a captação e utilização da glicose pelas células por inibirem a expressão do GLUT (*glucose transporter*). Sem a expressão do GLUT-4, as células musculares e adiposas (que compõem tecidos de alto metabolismo e são dependentes de GLUT-4 para queima de glicose) tornam-se incapazes de captar glicose do sangue. Isto faz com que este açúcar se acumule cada vez mais no sangue, podendo levar à *diabetes* em pacientes que fazem uso deste tipo de droga por um tempo prolongado.
- ✓ Aumento da gliconeogênese devido a uma maior expressão de enzimas que promovem este evento. A partir do momento que as células deixam de queimar glicose, mas passam a produzir este açúcar em larga escala, a glicemia tende a aumentar.

OBS⁷: A prescrição de corticoides (como a Dexametasona) para pacientes diabéticos é uma conduta de extremo risco, embora seja necessária. Se um processo inflamatório que acomete um paciente diabético só é atenuado com o uso de glicocorticoides, este paciente deve fazer uso deste tipo de medicamento avaliando-se o fator risco/benefício. O uso de drogas hiperglicemiantes para este grupo de pacientes exige uma revisão posológica dos medicamentos hipoglicemiantes que estes faziam uso previamente, aumentando as doses destes medicamentos. A administração de insulina ainda pode ser uma opção interessante.

METABOLISMO DAS PROTEÍNAS

O uso de corticoides pode levar a uma degeneração da musculatura esquelética, levando o indivíduo a quadros de astenia (fraqueza muscular generalizada). Isto ocorre porque os glicocorticoides estimulam a expressão de proteases que passam a degradar proteínas deste tecido.

METABOLISMO DOS LIPÍDEOS

Os glicocorticoides intensificam a ação de catecolaminas endógenas (principalmente, a **adrenalina** e a **noradrenalina**). O tecido adiposo apresenta receptores adrenérgicos do tipo β_3 que, quando ativados pelas catecolaminas endógenas, desencadeiam uma via de transdução de sinal que envolve o aumento dos níveis de **AMPc** nas células.

Este efeito estimula à ativação de uma proteína cinase A (**PKA**) que passa a fosforilar **lipases** responsáveis por degradar lipídeos e aumentar as concentrações de ácidos graxos livres que passam a se depositar em regiões não tão comuns. Isto caracteriza uma redistribuição anormal de gordura que, ao se fazer uso de corticoides por tempos prolongados, passa a caracterizar a chamada **síndrome de Cushing**: membros superiores e inferiores emagrecidos devido à perda de massa muscular; depósito de gordura no tronco, no pescoço, nas costas e na face (fácies em “lua-cheia”); ruborização da face; pele fina e frágil, com a presença de algumas lesões hipercrômicas (estrias); nervosismo, hipertensão, diabetes e osteoporose.



METABOLISMO ÓSSEO

Um dos fatores mais limitantes para o uso dos corticoides é o seu papel no metabolismo ósseo que podem gerar **osteoporose**. Isso acontece porque os glicocorticoides:

- ✓ Inibem a absorção de cálcio no TGI
- ✓ Estimulam a excreção do Ca^{2+} pelos rins
- ✓ Inibem os osteoblastos (que recolhem o cálcio do sangue para depositar nos ossos)
- ✓ Ativam os osteoclastos (que recolhem o cálcio da matriz óssea para lançar na corrente sanguínea)

Do mesmo modo de um paciente diabético, o uso de glicocorticoides para mulheres vivem o climatério (menopausa), que já possui baixos níveis de estrogênio (hormônio osteoprotetor), deve ser extremamente pré-avaliado quanto ao risco/benefício.

OBS⁸: Mulheres gestantes com risco de aborto ou de parto pré-termo geralmente fazem uso de glicocorticoides que estimulam a síntese de surfactante (substância que diminui a tensão superficial dos alvéolos) pelas células pulmonares do concepto, além da síntese de outras substâncias que favorecem a passagem do ar pelos brônquios do mesmo.

OBS⁹: No feto, o cortisol favorece a maturação do SNC, retina, pele, tracto gastrointestinal e pulmões. O cortisol auxilia a diferenciação da mucosa intestinal do fenótipo fetal para o fenótipo adulto, o que permite à criança usar dissacarídeos presentes no leite materno. No pulmão passa-se algo semelhante, a velocidade de desenvolvimento alveolar e do epitélio respiratório é acentuada pelo cortisol; e, mais importante, nas últimas semanas de gestação os glicocorticoides aumentam a síntese de surfactante (sendo usados para induzir a maturidade pulmonar em recém-nascidos prematuros).

INDICAÇÕES CLÍNICAS

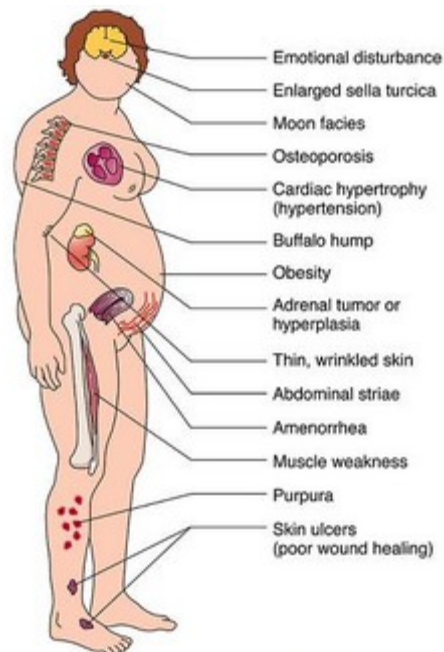
- **Administração:** via oral, tópica, aerossol e parenteral.
- **Terapia antiinflamatória e imunossupressora:** a resposta antiinflamatória de um MAINE é muito mais rápida que de um corticoide, pois este ainda tem que atuar no núcleo para só então alterar a maquinaria enzimática da célula, interferindo na transcrição gênica. Em contrapartida, o corticoide é muito mais potente pois além de realizar sua ação antiinflamatória, são medicamentos imunossupressores (agindo sempre em nível nuclear), apresentando uma gama de efeitos indesejados.
 - ✓ Tratamento do choque anafilático: esta acontece quando os mastócitos degranulam histamina ao entrarem em contato com um alérgeno. Neste caso, é necessário o uso de corticoides, uma vez que o choque anafilático é resultado de uma grande degranulação de histamina por células do sistema imune (como os mastócitos). Portanto, ao se fazer uso de anti-histamínicos associados a glicocorticoides, evita-se a degranulação destas células bem como o recrutamento, a migração e a ativação das mesmas. O uso de adrenalina neste tipo de choque está indicado para promover vasoconstrição imediata e inibir a hipotensão arterial.
 - ✓ Tratamento prolongado da asma: acontece de maneira semelhante ao choque anafilático, porém, os asmáticos apresentam uma broncoconstrição basal contínua. Daí a importância do uso de corticoides: para degranular histamina, os mastócitos devem ser ativados pela IgE. Esta terá a sua síntese inibida por meio do uso de corticoides. Porém, estes tem apenas um efeito preventivo crônico. As substâncias usadas para o alívio imediato da asma são substâncias simpatomiméticas como os agonistas- β_2 .
 - ✓ Tratamento de inflamações da pele, olhos, ouvidos e nariz: os corticoides são drogas muito utilizadas na dermatologia e na oftalmologia uma vez que inflamações nestes locais geralmente só são debeladas por meio do uso de corticoides.
 - ✓ Terapia de substituição do cortisol no Doença de Addison.
 - ✓ Reações alérgicas graves
 - ✓ Tratamento de doenças auto-imunes graves
 - ✓ Evitar a rejeição após transplantes de órgãos, induzindo a inibição da resposta imune e estimulando um processo de tolerância imunológica.

OBS¹⁰: Pacientes que fazem uso crônico de corticoides possuem uma grande dificuldade na cicatrização de lesões pois estas drogas promovem a transcrição gênica da **colagenase**, enzima responsável por degradar o colágeno, substância de extrema importância na cicatrização.

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS

- ✓ Susceptibilidade a infecções, mesmo por microorganismos normalmente inócuos ou pouco agressivos (Ex: leveduras, candidíase).
- ✓ Reparação de ferimentos mais lenta.
- ✓ Maior probabilidade de surgirem ferimentos por diminuição da actividade dos fibrócitos.
- ✓ Perda de massa óssea devido à inibição da função dos osteoblastos.

- ✓ Hipercoagulabilidade do sangue.
- ✓ Desordens menstruais.
- ✓ Supressão da capacidade do doente de fabricar o seu próprio cortisol devido à atrofia do córtex da adrenal por feedback negativo.
- ✓ Osteoporose
- ✓ Perda da massa muscular, fraqueza.
- ✓ Cataratas.
- ✓ Face em lua: alteração da conformação devido à perda de músculo e modificação da deposição da gordura.
- ✓ Obesidade
- ✓ Euforia alternada com depressão.
- ✓ Hipertensão intracraniana benigna
- ✓ Glaucoma.
- ✓ Diminuição do uso da glicose; hiperglicemia; estímulo da gliconeogênese. Aumento do catabolismo proteico com perda de massa muscular. Aumento do uso dos lípidos como fonte de energia.
- ✓ Redistribuição do tecido adiposo (gordura) da periferia (nádegas e membros) para o centro (abdominal e peritoneal).
- ✓ Hipernatrémia com aumento da tensão arterial
- ✓ Hipocaliémia
- ✓ Perda de cálcio.
- ✓ Síndrome de Cushing iatrogénico (causado pelo medicamento).



Síndrome de Cushing

PRINCIPAIS REPRESENTANTES DO GRUPO DOS GLICOCORTICÓIDES

- **Hidrocortisona (Acetato de Hidrocortisona®, Androcortil®, Otosporin®, Cortisonal®, etc.):** fármaco usado para substituição de cortisol, quando há déficits na sua produção normal. Quando biotransformada, é inativada.
- **Cortisona:** tem efeitos mineralocorticoides acentuados.
- **Corticosterona**
- **Dexametasona (Maxtrol®, Decadron®):** pouco efeito mineralocorticoide. O Decadron® é bastante utilizado, juntamente à adrenalina, para tratar edema de glote secundário à reação anafilática.
- **Betametasona:** pouco efeito mineralocorticoide. O **Diprospon®** (*dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona*) é um corticoide de absorção rápida utilizado para casos emergenciais de reações alérgicas do tipo anafilactoide.
- **Prednisona:** para se tornar ativa, deve ser biotransformado pelo citocromo P450, convertendo-se em prednisolona.
- **Prednisolona (Predsim®):** primeira escolha na inflamação sistêmica. Consiste no metabólito ativo biotransformado da prednisona.
- **Metilprednisolona**
- **Budesonide:** usado na pele (creme) e como aerosol na asma e rinite alérgica.
- **Beclometasona:** usado na pele e como aerosol na asma e rinite alérgica.

ÍNDICE FARMACOLÓGICO DESENVOLVIDO

HIDROCORTISONA

- Propriedades. Corticosteroide, Anti-inflamatório esteroide e Imunossupressor.
- Indicações. Insuficiência adrenocortical aguda ou primária crônica, doenças alérgicas, doenças do colágeno, anemia hemolítica adquirida, anemia hipoplástica congênita, trombocitopenia secundária em adultos, doenças reumáticas, doenças oftálmicas, tratamento do choque. Doenças respiratórias, neoplásicas (manejo paliativo de leucemias e linfomas em adultos, e de leucemia aguda na infância), estados edematosos, doenças gastrintestinais (para ajudar o paciente a superar períodos críticos em colite ulcerativa e enterite regional), triquinose com compromisso do miocárdio. Tratamento dermatológico em crianças e lesões de face.
- Posologia. Adultos comprimidos/suspensão oral: 20 a 240mg/dia em dose única ou dividida em várias ingestões. Doses pediátricas insuficiência adrenocortical: 0,56mg/kg/dia ou 15 a 20mg/m²/dia. Em crianças, a dose é determinada mais em função da gravidade do estado e da resposta do paciente do que pela idade ou peso corporal. Forma parenteral IM em adultos: 15 a 240mg/dia. Doses pediátricas: insuficiência adrenocortical IM, 0,56 mg/kg/dia. Outras indicações: IM, 0,66 a 4mg/kg a cada 12 ou 24 horas. Adultos: injeção intra-articular, 5 a 75mg a cada 2 ou 3 semanas.

- Reações adversas. O risco de que sejam provocadas reações adversas com doses farmacológicas aumenta com a duração do tratamento ou com a frequência da administração, e em menor grau com a dose. A administração local reduz, mas não elimina, o risco de efeitos sistêmicos. Requerem atenção médica se forem provocados durante o uso prolongado: úlcera péptica, pancreatite, acne ou problemas cutâneos, síndrome de Cushing, arritmias, alterações do ciclo menstrual, debilidade muscular, náuseas ou vômitos, estrias avermelhadas, hematomas não-habituais, feridas que não cicatrizam. São de incidência menos frequente: visão turva ou diminuída, diminuição do crescimento em crianças e adolescentes, aumento da sede, incômodo, queimação, adormecimento, dor ou formigamento perto do local da injeção, alucinações, depressões ou outras mudanças do estado anímico, hipotensão, urticária, sensação de falta de ar, rubor no rosto ou bochechas.
- Precauções. Não é recomendável a administração de vacinas de vírus vivos a pacientes que recebem doses farmacológicas de corticoides, dado que a reprodução dos vírus da vacina pode potencializar-se. Durante o tratamento, aumenta o risco de infecção e, em pacientes pediátricos ou geriátricos, o de efeitos adversos. É recomendável a administração de dose mínima eficaz durante o tratamento mais curto possível. Não é recomendável a injeção na articulação onde tenha havido ou esteja em andamento uma infecção. É muito provável que os pacientes de idade avançada em tratamento com corticoides desenvolvam hipertensão. Além disso, os idosos, principalmente mulheres, são mais propensos a apresentar osteoporose induzida por corticoides.
- Interações. O uso simultâneo com paracetamol aumenta a formação de um metabólito hepatotóxico deste, portanto aumenta o risco de hepatotoxicidade. O uso com analgésicos não-esteroides (AINE) pode aumentar o risco de úlcera ou hemorragia gastrointestinal. O risco de edema pode aumentar com o uso simultâneo de andrógenos ou esteroides anabólicos. Diminui os efeitos dos anticoagulantes derivados da cumarina, heparina, estreptoquinase ou uroquinase. Os antidepressivos tricíclicos não aliviam e podem exacerbar as perturbações mentais induzidas pelos corticoides. Podem aumentar a concentração de glicose no sangue, razão pela qual será necessário adequar a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Os anticoncepcionais orais ou estrogênios aumentam a meia-vida dos corticoides e, por isso, seus efeitos tóxicos. Os glicosídeos digitálicos aumentam o risco de arritmias. O uso de outros imunossupressores com doses imunopressoras de corticoides pode aumentar o risco de infecção e a possibilidade de desenvolvimento de linfomas e outros distúrbios linfoproliferativos.
- Contraindicações. Para injeção intra-articular: anterior à artroplastina articular, transtornos da coagulação sanguínea, fratura intra-ocular, articulação instável. Infecção fúngica sistêmica. Hipersensibilidade aos componentes. Para todas as indicações deve-se avaliar a relação risco-benefício em presença de AIDS, cardiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, diabetes mellitus, glaucoma de ângulo aberto, disfunção hepática, miastenia gravis, hipertireoidismo, osteoporose, lúpus eritematoso, TBC ativa, disfunção renal severa.

DEXAMETASONA

- Propriedades. Anti-inflamatório esteroide e imunossupressor.
- Indicações. É indicada no tratamento de várias patologias devido a seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores; proporciona um alívio sintomático, porém não tem efeito sobre o desenvolvimento da doença subjacente. Terapêutica substitutiva no tratamento de insuficiência suprarrenal. Diagnóstico da síndrome de Cushing. Isquemia cerebral. Prevenção da Síndrome de membrana hialina (aceleração da maturação pulmonar fetal). Tratamento da síndrome de angústia respiratória em adultos por insuficiência pulmonar pós-traumática. Tratamento do choque por insuficiência adrenocortical e como coadjuvante no tratamento do choque associado com reações anafiláticas. É selecionável quando se requer um corticoide de ação prolongada.
- Posologia. Adultos - via oral: 500mg (0,5mg) a 9mg/dia em 1 só dose ou fracionada em várias doses. Doses pediátricas: 0,0233mg/kg ou 0,67mg/m² ao dia fracionada em 3 doses. Em crianças e adolescentes o tratamento crônico com dexametasona, tanto em doses fisiológicas como farmacológicas pode produzir inibição do crescimento. Teste diagnóstico da Síndrome de Cushing: oral: 1mg em 1 só dose à noite ou 0,5mg a cada 6 horas durante 48 horas. Parenteral: adultos: injeção intra-articular ou em tecidos moles: 4 a 16mg repetidas a cada 1 a 3 semanas; intramuscular: 8 a 16mg com intervalos de 1 a 3 semanas. Não foi estabelecida a dose para crianças.
- Reações adversas. O risco de se produzirem reações adversas, tanto sistêmicas quanto locais, aumenta com a duração do tratamento ou com a frequência de administração. As perturbações psíquicas também podem estar relacionadas com a dose. Com a injeção local podem aparecer lesões em tecidos articulares ou reações alérgicas locais. São de incidência menos frequente: visão turva, polidipsia, diminuição do crescimento em crianças e adolescentes, ardor, dor e formigamento na região da injeção, perturbações psíquicas (obnubilações, paranoia, psicose, ilusões, delírio), erupção cutânea. Durante o uso a longo prazo podem ocorrer: ardor abdominal, melena, Síndrome de Cushing, hipertensão, câibras, mialgias, náuseas, vômitos, debilidade muscular, miopatia por esteroides, hematomas não habituais.
- Precauções. Considerar que aumenta o risco de infecção durante o tratamento; em pacientes geriátricos e pediátricos aumenta o risco de reações adversas. As injeções intraarticulares serão repetidas com uma frequência não superior a 3 semanas. Após cada uma, deverá ser feito repouso. Não foram descritos problemas na lactação com doses fisiológicas baixas, porém doses maiores excretam-se no leite materno e podem causar diminuição do crescimento de crianças e inibição da produção de esteroides andrógenos.
- Interações. Aumenta o risco de hepatotoxicidade quando empregada simultaneamente com doses elevadas de paracetamol ou em tratamentos crônicos. Aumenta o risco de úlcera ou hemorragia gastrointestinal com os anti-inflamatórios não esteroides

(AINE). A anfotericina-B parenteral pode provocar hipocalcemia grave em associação com glicocorticoides. O uso de antiácidos diminui a absorção da dexametasona. Devido à sua atividade hiperglicemiante intrínseca, a pode ser necessário ajustar a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais. O uso conjunto de glicosídeos digitálicos aumenta a possibilidade de arritmias. Aumenta o metabolismo da mexiletina, diminuindo sua concentração plasmática. Não se recomenda a administração de vacinas de vírus vivos, dado que pode ser potencializada a replicação dos vírus da vacina.

- **Contraindicações.** Para injeção intrarticular: distúrbios de coagulação sanguínea, fratura intra-articular, infecção periarticular, articulação instável. A relação risco-benefício deverá ser avaliada para todas as indicações a seguir: AIDS, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção renal ou hepática grave, infecção sistêmica por fungos, infecções virais ou bacterianas não-controladas, glaucoma de ângulo aberto, lúpus eritematoso, tuberculose ativa.

PREDNISONA

- **Propriedades.** É um potente glicocorticoide sintético com pouca ação mineralocorticoide. Para uma equivalência oral em mg (5) possui uma potência antiinflamatória de 4 e uma retenção sódica de 0,8.
- **Indicações.** Insuficiência adrenocortical aguda ou primária crônica, síndrome adrenogenital, doenças alérgicas, doenças do colágeno, anemia hemolítica adquirida, anemia hipoplásica congênita, trombocitopenia secundária em adultos, doenças reumáticas, doenças oftálmicas, tratamento do choque, doenças respiratórias, doenças neoplásicas (manejo paliativo de leucemias e linfomas em adultos e de leucemia aguda na infância), estados edematosos, doenças gastrintestinais (para ajudar o paciente a superar períodos críticos em colite ulcerosa e enterite regional), triquinose com compromisso miocárdico.
- **Posologia.** Comprimido/suspensão oral: dose inicial de 5mg a 60mg/dia em uma dose única ou fracionada em várias tomadas. Essas doses podem ser mantidas ou ajustadas em função da resposta terapêutica. Em esclerose múltipla: na exacerbação aguda da esclerose múltipla a administração de 200mg diários de prednisona durante uma semana, seguidos por 80mg/dia durante um mês, tem resultado efetivo. A administração com o esquema ADT (tratamento em dias alternados) utiliza-se para diminuir a aparição de efeitos indesejáveis dos glicocorticoides nos tratamentos prolongados; o esquema ADT inclui a administração por meio dia, durante a manhã, do dobro da dose diária prescrita.
- **Reações adversas.** Aumentam com a duração do tratamento ou com a frequência de administração e, em menor grau, com a posologia. Pode produzir: úlcera péptica, pancreatite, acne ou problemas cutâneos, síndrome de Cushing, arritmias, alterações do ciclo menstrual, debilidade muscular, náuseas ou vômitos, estrias avermelhadas, hematomas não-habituais, feridas que não cicatrizam. São de incidência menos frequente: visão turva ou diminuída, redução do crescimento em crianças e adolescentes, aumento da sede, ardência, adormecimento, alucinações, depressões ou outras mudanças do estado anímico, hipotensão, urticária, sensação de falta de ar, sufocação em rosto ou faces.
- **Precauções.** Não é recomendável a administração de vacinas de vírus vivos durante a corticoterapia pois a replicação dos vírus da vacina pode ser potencializada. Pode ser necessário aumentar a ingestão de proteínas durante o tratamento a longo prazo. Durante o tratamento, aumenta o risco de infecções em pacientes pediátricos ou geriátricos ou imunocomprometidos. Recomenda-se a dose mínima eficaz durante o tratamento mais curto possível. Em pacientes de idade avançada, o uso prolongado de corticoides pode elevar a pressão arterial. Em mulheres de idade avançada pode ocorrer osteoporose induzida por corticoides.
- **Interações.** O uso simultâneo com paracetamol aumenta a formação de um metabólito hepatotóxico deste, portanto aumenta o risco de hepatotoxicidade. O uso com analgésicos não-esteroides (AINE) pode aumentar o risco de úlcera ou hemorragia gastrintestinal. O risco de edema pode aumentar com o uso simultâneo de andrógenos ou esteroides anabólicos. Diminui os efeitos dos anticoagulantes derivados da cumarina, heparina, estreptoquinase ou uroquinase. Os antidepressivos tricíclicos não aliviam e podem exacerbar as perturbações mentais induzidas pelos corticoides. Podem aumentar a concentração de glicose no sangue, razão pela qual será necessário adequar a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Os anticoncepcionais orais ou estrogênios aumentam a meia-vida dos corticoides e, por isso, seus efeitos tóxicos. Os glicosídeos digitálicos aumentam o risco de arritmias. O uso de outros imunossuppressores com doses imunopressoras de corticoides pode aumentar o risco de infecção e a possibilidade de desenvolvimento de linfomas e outros distúrbios linfoproliferativos.
- **Contraindicações.** Infecção fúngica sistêmica, hipersensibilidade aos componentes. Para todas as indicações, deve avaliar-se a relação risco-benefício em presença de Aids, cardiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, diabetes mellitus, glaucoma de ângulo aberto, disfunção hepática, miastenia gravis, hipertireoidismo, osteoporose, lúpus eritematoso, TBC ativa e disfunção renal severa.

PREDNISOLONA

- **Propriedades.** Corticosteroide, anti-inflamatório esteroide, imunossupressor.
- **Indicações.** É indicada no tratamento de várias patologias por seus efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores; proporciona um alívio sintomático, mas não tem efeito sobre o desenvolvimento da doença subjacente. Terapêutica substituta no tratamento de insuficiência suprarrenal, hepatite alcoólica por encefalopatia, hepatite crônica ativa, necrose hepática subaguda. Tratamento de choque por insuficiência adrecortical e como coadjuvante no tratamento de choque associado com reações anafiláticas, doenças alérgicas ou inflamatórias, doenças reumáticas, doenças dermatológicas (dermatite, líquen, pênfigo, psoríase) e doença do colágeno.

- Posologia. Via oral adultos: 5 a 60mg/dia, em 1 única dose ou divididos em várias ingestões; dose limite para adultos: até 250mg/dia; doses pediátricas insuficiência adrenocortical: 0,14mg/kg ou 4mg/m²/dia, divididas em três ingestões, mesmo que a dose para crianças seja determinada mais pela necessidade do estado e a resposta do paciente. Injetável: intrarticular, intralesional ou em tecidos moles: 4 a 100mg; IM: 4 a 60mg/dia. Doses pediátricas insuficiência adrenocortical: IM 0,14mg/kg ou 4mg/m² a cada 3 dias. Em outras indicações: 0,16 a 1mg/kg a cada 12 ou 24 horas. Acetato de prednisolona injeção intrarticular, intralesional ou intrasínovial: 20 a 80mg, repetidos com intervalos de 3 dias a 4 semanas, se for necessário. Não foi estabelecida dose para crianças.
- Reações adversas. O risco de que sejam produzidas aumenta com a duração do tratamento ou com a frequência da administração e, em menor grau, com a dose. A administração local reduz, mas não elimina, o risco de efeitos sistêmicos. Requerem atenção médica se forem produzidos durante o uso a longo prazo: úlcera péptica, pancreatite, acne ou problemas cutâneos, síndrome de Cushing, arritmias, alterações do ciclo menstrual, debilidade muscular, náuseas ou vômitos, estrias avermelhadas, hematomas não-habituais e feridas que não cicatrizam. São de incidência menos frequente: visão turva ou diminuída, redução do crescimento em crianças e adolescentes, aumento da sede, ardor, adormecimento, dor ou formigamento perto do lugar da injeção, alucinações, depressões ou outras mudanças do estado anímico, hipotensão, urticária, sensação de falta de ar e ardor no rosto.
- Precauções. Não é recomendável a administração de vacinas de vírus vivos a pacientes que recebem doses farmacológicas de corticoides, dado que a reprodução dos vírus da vacina pode potencializar-se. Durante o tratamento, aumenta o risco de infecção e, em pacientes pediátricos ou geriátricos, o de efeitos adversos. É recomendável a administração de dose mínima eficaz durante o tratamento mais curto possível. Não é recomendável a injeção na articulação onde tenha havido ou esteja em andamento uma infecção. É muito provável que os pacientes de idade avançada em tratamento com corticoides desenvolvam hipertensão. Além disso, os idosos, principalmente mulheres, são mais propensos a apresentar osteoporose induzida por corticoides.
- Interações. O uso simultâneo com paracetamol aumenta a formação de um metabólito hepatotóxico deste, portanto aumenta o risco de hepatotoxicidade. O uso com analgésicos não-esteroides (AINE) pode aumentar o risco de úlcera ou hemorragia gastrointestinal. O risco de edema pode aumentar com o uso simultâneo de andrógenos ou esteroides anabólicos. Diminui os efeitos dos anticoagulantes derivados da cumarina, heparina, estreptoquinase ou uroquinase. Os antidepressivos tricíclicos não aliviam e podem exacerbar as perturbações mentais induzidas pelos corticoides. Podem aumentar a concentração de glicose no sangue, razão pela qual será necessário adequar a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Os anticoncepcionais orais ou estrogênios aumentam a meia-vida dos corticoides e, por isso, seus efeitos tóxicos. Os glicosídeos digitálicos aumentam o risco de arritmias. O uso de outros imunossupressores com doses imunopressoras de corticoides pode aumentar o risco de infecção e a possibilidade de desenvolvimento de linfomas e outros distúrbios linfoproliferativos.
- Contraindicações. Para injeção intrarticular anterior à artroplastia articular, distúrbios da coagulação sanguínea, fratura intrarticular, articulação instável. Para todas as indicações, a relação risco-benefício deverá ser avaliada na presença de Aids, cardiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, diabetes mellitus, glaucoma de ângulo aberto, disfunção hepática, miastenia grave, hipertireoidismo, osteoporose, lúpus eritematoso, TBC ativa e disfunção renal grave.

METILPREDNISOLONA

- Propriedades. Anti-inflamatório esteroide e imunossupressor.
- Indicações. Mesmas da Prednisona.
- Posologia. Dose para o adulto: oral, de 4 a 48mg ao dia em uma dose única ou fracionada em várias tomadas. Em esclerose múltipla: 200mg diários durante uma semana, seguidos de 80mg em dias alternados durante um mês. Doses pediátricas: oral, de 0,417 a 1,67mg por kg de peso corporal ou de 12,5 a 50mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia fracionados em três ou quatro tomadas. Em insuficiência adrenocortical: de 0,117mg por kg de peso corporal ou 3,33mg por metro quadrado de superfície corporal fracionados em três ou quatro tomadas.
- Reações adversas. Mesmas da Prednisolona.
- Precauções. Mesmas da Prednisolona.
- Interações. Mesmas da Prednisolona.
- Contraindicações. Infecção fúngica sistêmica e hipersensibilidade aos componentes.

DROGAS QUE AGEM NO TRATO GASTROINTESTINAL

(Professora Katy Lísias)

As drogas que agem em nível do trato gastrointestinal (TGI) são aquelas capazes de interferir nas principais funções deste sistema visceral. Tais funções são extremamente importantes do ponto de vista farmacológico, e seguem:

- ✓ Secreção gástrica;
- ✓ Controle do reflexo do vômito (êmetese);
- ✓ Motilidade intestinal e eliminação das fezes;
- ✓ Formação e eliminação da bile.

Além de sua função primordial de digestão e absorção de alimentos, o TGI é um dos principais sistemas endócrinos do corpo e tem sua própria rede neuronal integradora (o sistema nervoso entérico). Os medicamentos relacionados ao tratamento dos distúrbios gastrintestinais compreendem cerca de 8% de todas as prescrições no meio médico, daí a importância do estudo deste grupo farmacêutico.

CONTROLE NEURONAL DO TGI

Há dois plexos nervosos principais que comandam as ações do TGI: o **plexo mioentérico** (plexo de Auerbach) entre as camadas musculares longitudinal (mais externa) e a circular (média), e o **plexo submucoso** (plexo de Meissner) no lado luminal da camada muscular circular, ambos representantes pós-ganglionares do sistema nervoso autonômico parassimpático.

Estes plexos recebem fibras parassimpáticas pré-ganglionares do nervo vago (X par de nervos cranianos), principalmente. Tais fibras são, em sua maioria, colinérgicas e excitatórias (embora algumas sejam inibitórias). As fibras simpáticas que chegam ao TGI são, em sua maior parte, pós-ganglionares, e estas, além de inervar os vasos sanguíneos, músculo liso e algumas células glandulares diretamente, podem terminar nestes plexos, onde inibem a secreção de acetilcolina.

Os neurônios no interior dos plexos constituem o **sistema nervoso entérico** e secretam acetilcolina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), purinas, óxido nítrico e vários outros peptídeos farmacologicamente ativos.

CONTROLE HORMONAL DO TGI

Os hormônios do TGI incluem secreções endócrinas e parácrinas. As secreções endócrinas (substâncias liberadas na corrente sanguínea) são, principalmente, de natureza peptídica e sintetizadas por células endócrinas da mucosa (como a **gastrina** e a **colecistocinina**). As secreções parácrinas incluem peptídeos reguladores liberados de células especiais encontradas em toda a parede do trato (como a **histamina**).

SECREÇÕES GÁSTRICAS

O estômago secreta cerca de 2,5 litros de suco gástrico por dia. As principais secreções exócrinas deste órgão são pró-enzimas, como a **pró-renina** e o **pepsinogênio** (elaborados pelas *células principais* ou *peptídicas*) e o **ácido clorídrico** (HCl, produzido pelas *células parietais* ou *oxínticas*; e que também produz HCO_3^- , o qual ganha a corrente sanguínea por antiporte). As *células secretoras de muco* são abundantes entre as células superficiais da mucosa gástrica. **Íons bicarbonato** também são secretados e ficam retidos no **muco**, criando uma barreira protetora, como um gel alcalino, que mantém a superfície da mucosa gástrica em uma faixa de pH que varia entre 6 e 7, em face de um ambiente muito mais ácido (pH 1 a 2) em sua luz.

OBS¹: Enquanto que substâncias nocivas (como o álcool e a bile) possam romper esta camada alcalina produzida pelo muco, há substâncias endógenas que estimulam a secreção de muco e bicarbonatos como **prostaglandinas**.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO PELAS CÉLULAS PARIETAIS

A regulação da secreção de ácido pelas células parietais é especialmente importante na patogênese da úlcera peptídica e constitui um alvo em particular para a ação de fármacos.

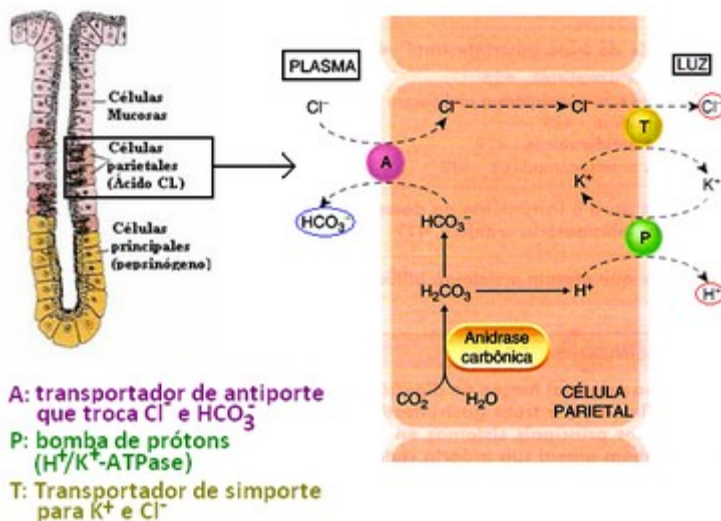
A secreção das células parietais é uma solução isotônica de HCl com pH abaixo de 1, sendo a concentração de íons hidrogênio cerca de um milhão de vezes mais alta que a do plasma. O íon cloreto (Cl^-) é transportado ativamente para canalículos parietais que se comunicam com a luz das glândulas gástricas em troca de HCO_3^- (que é lançado no sangue, ver **OBS³**) por meio de uma proteína de antiporte. A secreção de HCl para a luz do estômago é acompanhada

por K^+ (simporte) que foi trocado, previamente, por um H^+ (por meio de uma bomba de prótons K^+/H^+) produzido na dissociação da **ácido carbônico** sintetizado previamente pela **anidrase carbônica** intracelularmente.

A anidrase carbônica é a enzima responsável por catalisar a combinação do dióxido de carbono e água, gerando ácido carbônico (H_2CO_3) que rapidamente se dissocia nos íons H^+ (lançado, como vimos, para a luz do estômago por meio da bomba K^+/H^+) e bicarbonato (HCO_3^- , que, como vimos, será trocado através da membrana basal da célula parietal por Cl^-).

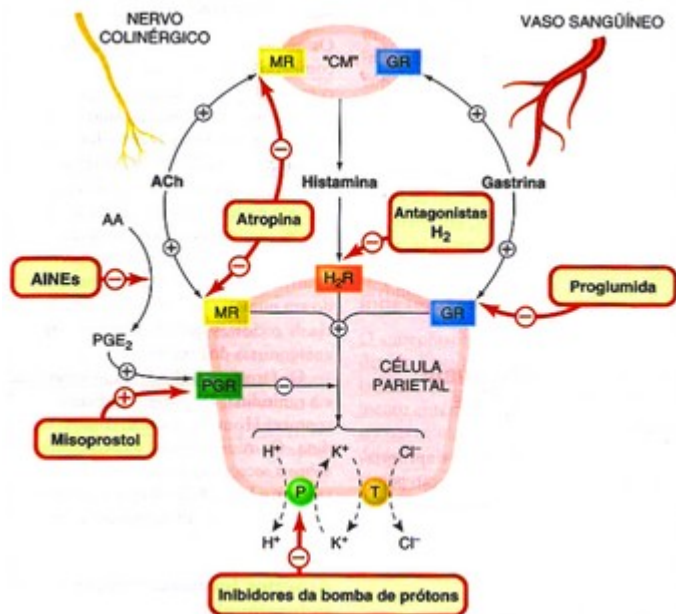
Os principais estímulos que atuam sobre as células parietais são:

- **Gastrina:** hormônio peptídico estimulador sintetizado em células endócrinas do antro gástrico e duodeno e secretada no sangue do sistema porta. Sua principal ação se baseia na estimulação da secreção de ácido pelas células parietais. A gastrina também aumenta, indiretamente, a secreção de pepsinogênio, estimula o fluxo sanguíneo e aumenta a motilidade gástrica. Ao ganhar a circulação, a gastrina age no corpo do estômago (estimulando a produção de HCl) e em células diferenciadas do fundo do estômago (*histaminócitos* ou *células enterocromafins*, secretoras de histamina).
- **Acetilcolina:** é liberada por neurônios colinérgicos (vagais) e estimula receptores muscarínicos específicos (M3) na superfície das células parietais e na superfície de células contendo histamina.
- **Histamina:** a histamina é um neuropeptídeo produzido por células mastocitárias e algumas não-mastocitárias. Dentro do estômago, mastócitos e células não-mastocitárias situadas perto de células parietais fazem uma liberação basal constante de histamina (que ainda é alimentada pela gastrina e a acetilcolina). O hormônio atua sobre os receptores H_2 (H_2R) das células parietais, que são responsivas às concentrações de histamina que estejam abaixo do limiar para ativação do receptor H_2 vascular.
- **Prostaglandinas E_2 e I_2 :** hormônios locais que inibem a secreção de ácido.



OBS²: Aminoácidos, pequenos peptídeos e alimentos ricos em cálcio (como o leite) estimulam diretamente as células secretoras de gastrina, assim como leite e soluções de sais de cálcio – o que explica porque é inadequado usar sais de cálcio como antiácidos para tratar a gastrite.

OBS³: A *maré alcalina* produzida pelo aumento da secreção gástrica (induzida pela presença de alimento, por exemplo) é explicada pelo antiporte que o Cl^- (que irá compor o HCl) faz com o bicarbonato (HCO_3^-). Este, que é lançado na corrente sanguínea, altera o pH fisiológico ótimo para ação de algumas enzimas importantes para o metabolismo basal do organismo (principalmente aquelas localizadas no chamado centro do sono, no SNC). Isto explica a sonolência pós-prandial que geralmente induz ao sono.



Observe o esquema ao lado para melhor entendimento do papel coordenado da acetilcolina, histamina e gastrina na regulação da secreção de ácido, e dos fármacos que interferem nesta fisiologia. A própria célula parietal apresenta receptores H_2 para histamina, receptores muscarínicos M_2 para acetilcolina e receptores para gastrina (GR). A secreção de ácido vem depois da estimulação sinérgica dos receptores H_2 (que aumentam o AMPc) e dos receptores M_2 e de gastrina (que aumentam o Ca^{2+} citosólico).

A gastrina produzida no antro gástrico, via corrente sanguínea, ativa receptores de gastrina ("GR") tanto na célula secretora de histamina ("CM") quanto no GR da própria célula parietal do corpo do estômago. Em ambos os casos, ocorre estimulação de vias de transdução de sinal por aumento da concentração de cálcio citosólico, o qual aumenta a atividade da bomba de prótons ("P"), produzindo mais HCl. A produção de gastrina pelas células do antro é estimulada por proteínas, aminoácidos e alimentos ricos em cálcio (ver OBS²).

A acetilcolina (“ACh”), via neurônios ganglionares colinérgicos, ativa tanto receptores M3 (“MR”) presentes nas células secretoras de histamina (CM) quanto MR nas células parietais. Além de estimular o plexo mioentérico (que por sua vez, comanda o aumento da contratilidade do trato e das secreções do mesmo), ao estimular as células do corpo (células parietais), estimula a produção de HCl. Além disso, ao agir sobre as células do fundo gástrico, estimula as CM a produzir histamina (que por sua vez, estimula receptores H₂ nas células parietais que, via AMPc, produz mais gastrina). A atropina (bloqueador muscarínico) é capaz de evitar a ação da ACh em ambas as células (tanto os histaminócitos quanto as parietais).

OBS⁴: Vale lembrar que todos os receptores colinérgicos pós-ganglionares presentes nas células gástricas são do tipo M3. Já os receptores colinérgicos pré-sinápticos (na membrana pré-sináptica) são do tipo M1 pré-sináptico. Se este receptor for estimulado, o seu neurônio é estimulado, por meio de *feedback positivo*, a secretar mais ACh na fenda, aumentando ainda mais a produção de HCl no estômago. Por este motivo, um aumento da atividade colinérgica nervosa pode desencadear um aumento excessivo na secreção de HCl, podendo gerar as chamadas *gastrites nervosas*.

A histamina, produzida pelos histaminócitos do fundo do estômago, se liga nos receptores H₂ (H₂R) presentes nas células parietais. Semelhantemente ao que foi exposto na OBS⁴, quando o receptor H₂ é ativado, ele ativa uma via de transdução de sinal que aumenta a concentração de AMPc nestas células. Este AMPc aumenta as concentrações da PKA que, por sua vez, fosforila e intensifica a ação da bomba de próton-potássio, auxiliando na produção de HCl.

Em conclusão, observe que a acetilcolina, a histamina e a gastrina, mesmo ativando vias de transdução de sinal diferentes, desencadeiam o aumento da produção de ácido clorídrico pelas células parietais.

OBS⁵: A PGE₂, por sua vez, ao estimular seu receptor (“PGR”), induz a inativação dessas vias, inibindo assim a produção de HCl por estas células parietais. Daí, lembramos o que já foi visto em propósito do estudo dos AINEs: o principal efeito colateral dos anti-inflamatórios não-esteroidais é a irritação gástrica, gastrites e úlceras, uma vez que, inibindo a produção de PGE₂ (por inibição da COX), além de diminuir a produção do muco protetor da mucosa gástrica, incapacitamos esta prostaglandina de inibir a via de transdução do sinal responsável pela produção de HCl. O **Misoprostol** (Cytotec®), versão sintética de prostanoides (capaz de ativar os mesmos receptores das prostaglandinas), é uma droga utilizada para tratamento da úlcera gástrica. Ela é responsável por aumentar a produção de muco protetor da mucosa gástrica e intensificar a vascularização do órgão (estimulando uma maior produção de bicarbonato). É totalmente contraindicada para gestantes por estimular contrações uterinas que podem causar aborto.

OBS⁶: **Inibidores da bomba de prótons** (como o Omeprazol e o Pantoprazol) agem de forma direta, inibindo a produção de HCl ao inibir as proteínas transportadoras destes íons.

VÔMITO

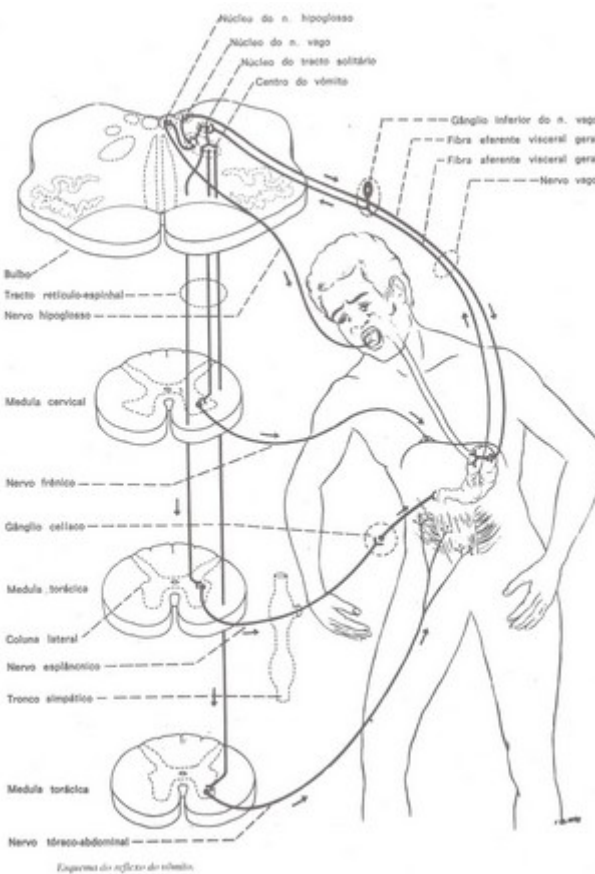
O ato de vomitar nada mais é que um reflexo desencadeado por um estímulo físico-químico que resulta na evacuação forçada do conteúdo gástrico através da boca. Costuma ser precedido por náuseas (sensação de “contração dolorosa” ou sensação iminente de vômito) ou ânsia de vômito (contrações repetitivas dos músculos abdominais, com ou sem efetiva expulsão de vômito).

Os vômitos podem ser uma resposta fisiológica valiosa à ingestão de uma substância tóxica, mas também são um efeito colateral e indesejado de muitos fármacos clinicamente úteis, notadamente os usados para quimioterapia (no câncer), bem como os opioides e anestésicos gerais.

MECANISMO REFLEXO DO VÔMITO

Os vômitos são regulados centralmente pelo **centro do vômito** e pela **zona de gatilho quimiorreceptiva** (núcleo do tracto solitário), ambos situados no bulbo. A zona de gatilho, além de receber fibras aferentes viscerais gerais via nervo vago (oriundas de viscerorreceptores na mucosa gástrica), é sensível a estímulos químicos além de ser o principal ponto de ação de muitos fármacos eméticos e antieméticos. A barreira hematoencefálica nas vizinhanças da zona de gatilho é relativamente permeável, permitindo que mediadores circulantes atuem diretamente sobre este centro. Esta zona de gatilho envia, então, neurônios eferentes que ativam o centro do vômito. Deste centro, partem os componentes efetores para todos os eventos responsáveis pelo reflexo do vômito (fechamento do piloro, abertura da cárdia, aumento da mobilidade gástrica, contração do diafragma e de músculos da parede abdominal e a protrusão de língua).

Os principais neurotransmissores envolvidos no mecanismo do vômito são: acetilcolina, histamina, 5-hidroxitriptamina e dopamina, e os receptores para estes transmissores: M₁, H₁, 5-HT₃ e D₂.



PRINCIPAIS FÁRMACOS QUE AGEM NO TGI

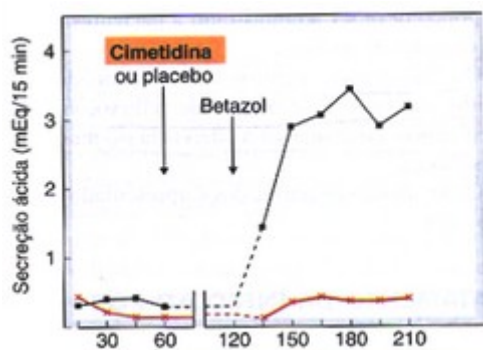
Os principais fármacos abordados neste capítulo se resumem às seguintes classes:

- ✓ Antagonistas do receptor H_2 da histamina
- ✓ Inibidores da bomba de prótons
- ✓ Antiácidos
- ✓ Protetores da mucosa gástrica
- ✓ Fármacos antieméticos
- ✓ Purgativos
- ✓ Antiespasmódicos

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR H_2 DA HISTAMINA

Os antagonistas do receptor H_2 da histamina inibem, competitivamente, as ações da histamina em todos os receptores H_2 , mas seu principal uso clínico é como *inibidores da secreção de ácido gástrico*. Podem inibir a secreção de HCl estimulada pela histamina, pela gastrina e pela acetilcolina; a secreção de pepsina também cai com a redução do volume do suco gástrico.

Os fármacos representantes deste grupo são: **Cimetidina**, **Ranitidina** (algumas vezes combinada a Bismuto), **Nizatidina** e **Famotidina**.



OBS⁷: Um experimento interessante foi feito ao se administrar Cimetidina via oral em um paciente (representado pela linha vermelha) e placebo em outro (representado pela linha preta). Logo depois, foi realizada uma injeção subcutânea de **betazol** (droga análoga à histamina, que funciona como um agonista dos receptores H_2 , estimulando a secreção de ácido gástrico) em ambos. Observou-se, no final, o grande efeito que a histamina representa na secreção do HCl: bloqueando os receptores H_2 (linha vermelha), mesmo com o uso de betazol, não houve alteração na produção de HCl. Já os pacientes que fizeram uso de placebo (linha preta) e que não apresentam seus receptores H_2 bloqueados, ao serem submetidos à administração de betazol, passaram por picos de produção de HCl.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

O primeiro inibidor da bomba de prótons foi o **benzimidazol**, substituído pelo **Omeprazol**, que inibe irreversivelmente a H^+/K^+ -ATPase (a bomba de prótons), a etapa terminal na via secretora de ácido. Reduzem-se as secreções de ácido gástrico basal e estimuladas por alimentos. O fármaco é uma base fraca e se acumula no ambiente ácido dos canalículos da célula parietal, onde é ativado.

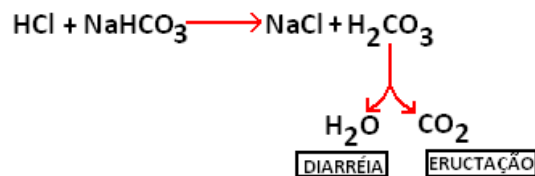
Além do Omeprazol, outros inibidores da bomba de prótons incluem **Esomeprazol**, **Lansoprazol**, **Pantoprazol** e **Rabeprazol**.

ANTIÁCIDOS

Consistem na mais simples de todas as terapias para tratar os sintomas de secreção excessiva de ácido gástrico. Neutralizam diretamente o ácido por meio de uma reação química simples entre ácido e base, formando sal e água, elevando assim, o pH gástrico; isto também tem efeito de inibir a atividade das enzimas pépticas, que praticamente cessa em pH 5.

OBS⁷: O **bicarbonato de sódio** atua rapidamente e afirma-se que ele eleva o pH do suco gástrico para cerca de 7,4. Da reação, dióxido de carbono é liberado, e isso causa eructação. A água produzida na reação pode causar diarreia. O dióxido de carbono estimula ainda a secreção de gastrina e pode resultar em elevação secundária da secreção do ácido. Como uma parte do bicarbonato de sódio é absorvida no intestino, grandes doses ou administração frequente deste antiácido podem causar alcalose, cujo início pode ser insidioso (ou seja, assintomático). Para evitar esta possibilidade, não deve ser prescrito bicarbonato de sódio para tratamento a longo prazo, nem deve ser dado a pacientes que estejam numa dieta hipossódica.

OBS⁸: Os antiácidos mais utilizados são aqueles sais de magnésio e de alumínio. Deve-se ter cuidado antes de administrar antiácidos com base de sais de cálcio, pois este é responsável por estimular as células produtoras de gastrina.



A maioria dos antiácidos em uso comum são os sais de magnésio e alumínio. O **hidróxido de magnésio** é um pó insolúvel que forma cloreto de magnésio do estômago e não produz alcalose sistêmica, uma vez que o Mg^{2+} é pouco absorvido no intestino. Outro sal, o **trissilicato de magnésio**, é um pó insolúvel que reage lentamente com o suco gástrico, formando cloreto de magnésio e sílica coloidal. Outros antiácidos bastante utilizados são o **hidróxido de alumínio** e o **leite de magnésia**.

Alginatos ou **simeticona** algumas vezes são combinados aos antiácidos. Acredita-se que os primeiros aumentam a viscosidade e a aderência do muco à mucosa esofágica, formando uma barreira protetora; enquanto que a segunda é um composto ativo sobre a tensão superficial que, impedindo a “formação de espuma”, pode aliviar a distensão abdominal e a flatulência.

FÁRMACOS QUE PROTEGEM A MUCOSA GÁSTRICA

Afirma-se que alguns agentes, denominados *citoprotetores*, aumentam os mecanismos endógenos de proteção de mucosa ou proporcionam uma barreira física sobre a superfície da úlcera. Os principais são:

- **Misoprostol** (Cytotec®): por ser um análogo estável da prostaglandina E_1 , exerce uma ação protetora gástrica no TGI. Pode ser administrado por via oral e utilizado para promover a cicatrização de úlceras ou para prevenir lesão gástrica que pode ocorrer com o uso crônico de AINEs. Exerce uma ação direta sobre a célula parietal, inibindo a secreção basal de ácido gástrico em resposta a alimentos, histamina e cafeína. Os efeitos indesejáveis incluem diarreia, cólicas abdominais, contrações uterinas (por este motivo, não deve ser administrado durante a gravidez).
- **Quelato de bismuto**: é usado em esquemas combinados para tratar *H. Pylori*. Os efeitos indesejáveis incluem náuseas e vômitos, escurecimento da língua e das fezes.
- **Sucralfato**: é um complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada que libera alumínio em presença de ácido. Ele reduz a absorção de uma série de outros fármacos, incluindo antibióticos como fluoroquinolonas, tetraciclina e digoxina. Os efeitos indesejáveis são poucos, sendo o mais comum a constipação.

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Existem vários agentes antieméticos, e estes, em geral, são usados para condições específicas, embora possa haver uma certa sobreposição. Ao usar fármacos para as náuseas matinais durante a gravidez, por exemplo, o problema é a potencial lesão ao feto que deve se ter em mente (boa parte dos fármacos deve ser evitada durante os três primeiros meses de gestação). Os principais sítios de ação para estes fármacos são os próprios receptores dos neurotransmissores envolvidos com o mecanismo do vômito (M_1 , H_1 , $5-HT_3$ e D_2).

Muitos antagonistas dos receptores H_1 , muscarínicos (M_1) e $5-HT_3$ exibem atividade antiemética clinicamente útil. Os efeitos indesejáveis como cefaleia e desconforto gastrointestinal são relativamente incomuns.

- Antagonistas H_1 : **Prometazina** (Phenergan®), **Cinarizina** (Antigeron®; Cinarix®), **Ciclizina**, **Meclizina** (Meclin®) e **Dimenidrinato** (Dramin®). Seu uso apresenta efeitos colaterais como: sonolência (grande ação sedativa), diminuição da coordenação, disartria.
- Antagonistas muscarínicos: **Escopolamina/Hioscina** (Buscopan®). Efeitos colaterais: boca seca, sonolência e visão embaçada são os efeitos indesejáveis mais comuns.
- Antagonistas seletivos dos receptores $5-HT_3$: **Ondansetron** (Nauseadron®), **Granistron**, **Tropisetron** e **Dolasetron** (Anzemet®). Os fármacos utilizados na quimioterapia do tratamento do câncer são capazes de ativar os receptores $5-HT_3$ do centro do vômito, desencadeando o reflexo do vômito. Daí a importância do uso de Ondansetrona neste tipo de tratamento.
- Antagonistas D_2 (antipsicóticos): **Metoclopramida** (Plasil®), **Clorpromazina** (Amplictil®), **Perfenazina**, **Haloperidol** (Haldol®; Loperidol®), **Levomopromazina**, **Domperidona** (Peridal®). A Metoclopramida apresenta ainda a capacidade de se ligar ao receptores H_1 e M_1 , provocando um bloqueio mais intenso da êmese.

PURGATIVOS

O trânsito de alimentos através do intestino pode ser agilizado por diferentes tipos de fármacos, inclusive os *laxativos*, *emolientes fecais* e *purgativos estimulantes*, agindo diretamente sobre a função de motilidade do TGI. Estes agentes podem ser utilizados para aliviar a constipação ou evacuar o intestino antes de cirurgia ou exame.

- Laxativos formadores de bolo fecal (aumentam o bolo fecal em volume, o que provoca uma distensão da parede do TGI, estimulando a peristalse): **Metilcelulose**
- Laxativos osmóticos (aumentam a retenção de água): **Sulfato de magnésio e Hidróxido de alumínio**
- Emolientes Fecais (atuam como detergentes amolecendo o bolo fecal): **Docusato de sódio**, **Supositório de glicerina**, etc.
- Laxativos estimulantes (ativam o plexo mioentérico): **Bisacodil** (Lactopurga®)

ANTIESPASMÓDICOS

A diarreia é conceituada como sendo uma alteração do hábito intestinal que inclui: aumento da frequência e do volume das evacuações e, ainda, a diminuição da consistência das fezes. Geralmente, é acompanhada de náuseas e vômitos.

Há três abordagens ao tratamento da diarreia grave: manutenção do equilíbrio hídrico e eletrolítico (hidratação vigorosa); uso de anti-infecciosos (medicamentos específicos para a eventual infecção); uso de espasmolíticos ou outros antidiarreicos. Estes fármacos, além de evitar a diarreia, são eficazes no tratamento de cólicas intestinais.

Os agentes disponíveis incluem a **Atropina**, **Sulfato de atropina** (Atroveran® e Elixir paregórico®), **Escopolamina/Hioscina**, **Propanetelina** e **Dicloverina**. Estes fármacos antagonizam os receptores M_3 , reduzindo espasmos intestinais por inibir a atividade parassimpática.

OBS⁹: Como sabemos, a cólica uterina é mediada pela $PGF_{2\alpha}$. O Buscopan®, por si só, não é capaz de deter a cólica completamente, uma vez que bloquearia apenas os receptores muscarínicos uterinos, mas não debelaria a produção da $PGF_{2\alpha}$. É necessário então utilizar o **Buscopan® Composto** (associação da escopolamina + dipirona sódica) ou **Buscopan® Plus** (associação da escopolamina + paracetamol). Enquanto que a escopolamina bloqueia os receptores muscarínicos do útero, o paracetamol associado a ele inativaria a COX que produz a $PGF_{2\alpha}$, prostanoide que também está envolvido no processo de contração uterina. O Buscopan® é, portanto, o melhor medicamento a ser utilizado em casos de dor abdominal tipo cólica, seja uterina ou intestinal. Apontamos, desta forma, as seguintes apresentações:

- Buscopan® Simples: apenas Escopolamina/Hioscina, e deve ser utilizada para pacientes alérgicos à dipirona e que apresentam cólicas intestinais.
- Buscopan® Composto: escopolamina/hioscina + dipirona sódica.
- Buscopan® Plus: escopolamina/hioscina + paracetamol (administrado, exclusivamente, por via oral).

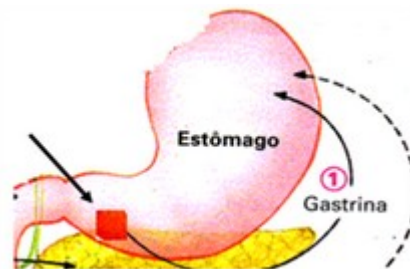
PATOLOGIAS GÁSTRICAS

✚ **Gastrite:** é uma inflamação do epitélio estomacal. Nas endoscopias, o epitélio inflamado torna-se bem característico por apresentar uma coloração esbranquiçada com relação à mucosa circunjacente. O paciente pode apresentar epigastralgia, pirose, náuseas e vômito, fraquezas (por deficiência da vitamina B12), etc. Se não for tratada, pode evoluir para um quadro de úlcera.

✚ **Esofagite de refluxo:** consiste na inflamação da mucosa que recobre o interior do esôfago geralmente causada por uma irritação crônica da mucosa esofágica pelo HCl oriundo do estômago. Pode vir acompanhada de um estreitamento no interior do conduto (estenose esofágica). Trata-se esta patologia ao tratar o refluxo e diminuir as concentrações de HCl.

✚ **Infecção por *Helicobacter pylori*:** a *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa associada à gastrite, pois ela tem a capacidade de induzir a produção de HCl pelas células gástricas além de diminuir a camada protetora de muco desta víscera. A infecção por *H. pylori* está envolvida com a formação de câncer de estômago. Em úlcera péptica de pacientes onde a infecção é descoberta, o procedimento normal é a erradicação da *H. pylori* para permitir a cura da úlcera. O tratamento de primeira linha consiste em uma **terapia tripla** que dura uma semana. O gastroenterologista Thomas Borody inventou a primeira terapia tripla em 1987. Hoje a terapia tripla padrão é amoxicilina, claritromicina e um inibidor de bomba de próton como omeprazol. Embora algumas vezes um inibidor de bomba de próton diferente seja utilizado, ou o metronidazol é usado no lugar de amoxicilina em alérgicos a penicilina. Esta terapia revolucionou o tratamento de úlceras gástricas, já que antigamente a única opção para o controle dos sintomas eram antiácidos, antagonistas de H_2 ou inibidores de bomba de prótons.

✚ **Síndrome de Zollinger-Ellison:** é uma síndrome cuja etiologia se baseia na formação de uma neoplasia (tumor de Zollinger-Ellison) hipersecretora de gastrina localizada no antro (que acomete, justamente, as células produtoras de gastrina), o que aumenta, em larga escala, a secreção de ácido clorídrico. Raramente encontra-se ligada à fisiopatologia da úlcera péptica, uma vez que está mais intimamente relacionada à infecção por *H. pylori* e o uso de AINES. O tratamento é feito por meio de inibidores da bomba de prótons (como omeprazol e lansoprazol) e antagonistas do receptor H_2 da histamina (como a cimetidina ou a ranitidina) são usados para diminuir a secreção ácida. Se possível, os tumores devem ser removidos cirurgicamente ou tratados com quimioterapia.



INTRODUÇÃO AOS ANTIBIÓTICOS (Professora Katy Lísias)

A classe de fármacos designadas como **antimicrobianos** engloba uma gama de subtipos que inclui: antibacterianos, antivirais, anti-helmínticos, antiprotozoários, antifúngicos. Os **antibacterianos**, por sua vez, agrupam duas grandes classes de drogas: os **antibióticos** e os quimioterápicos. Para melhor entendimento, observe o seguinte esquema:

- **Antimicrobianos:** fármacos utilizados para debelar infecções causadas por determinados microrganismos.
 - ✓ Antivirais;
 - ✓ Anti-helmínticos;
 - ✓ Antiprotozoários;
 - ✓ Antifúngicos;
 - ✓ **Antibacterianos:**
 - **Antibióticos:** são antibacterianos que provêm de organismos vivos. Podem ser *naturais* (quando a molécula da droga é totalmente de origem natural; Ex: penicilina, que é extraída de fungos) ou *semi-sintéticos* (quando uma molécula, de origem natural, é alterada em laboratório; Ex: oxacilina).
 - **Quimioterápicos:** drogas sintetizadas completamente em laboratório, podendo ser classificadas apenas como *sintéticas* (Ex: sulfas). Para o nosso estudo, este tipo de antibacterianos será, por critérios meramente didáticos, inserido nos grupos dos antibióticos.

Antibiótico é, portanto, uma substância que tem capacidade de interagir com micro-organismos unicelulares ou pluricelulares que causam infecções no organismo no intuito de debelar patologias por eles promovidas. Os antibióticos interferem no ciclo de vida destes micro-organismos, matando-os ou inibindo seu metabolismo e/ou sua reprodução, permitindo ao sistema imunológico combatê-los com maior eficácia. Chama-se **antibioticoterapia** o tratamento realizado com antibióticos.

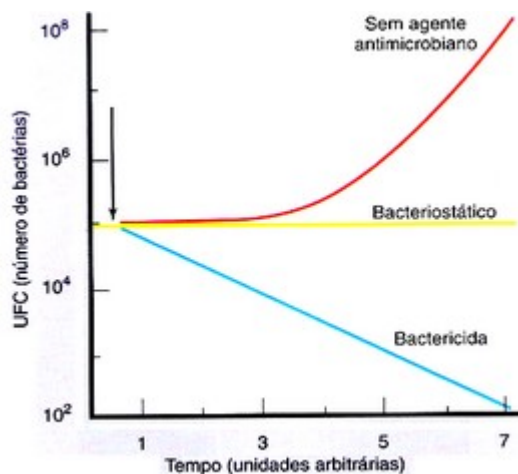
Os antibióticos são ácidos orgânicos fracos produzidos por outros micro-organismos que apresentam a capacidade de inibir o crescimento (**bacteriostáticos**) ou matar (**bactericidas**) outros micro-organismos. Observe o gráfico ao lado: a linha vermelha demonstra o crescimento bacteriano em um paciente que não fez uso de um agente antimicrobiano; a linha amarela representa o crescimento bacteriano diante da ação de um agente bacteriostático (como a tetraciclina), administrado no momento indicado pela seta preta; já o gráfico azul, mais abaixo no diagrama, descreve a reação de uma colônia de bactérias diante de um agente bactericida, também administrada no momento indicado pela seta.

O gráfico pode confundir um pouco quando se compara a ação dos bactericidas e dos bacteriostáticos, de forma a questionar se a ação destes realmente é importante. Contudo, partindo do pressuposto que o crescimento bacteriano é um evento altamente veloz e que o sistema imune do indivíduo, por muitas vezes, é incapaz de debelá-lo, um agente bacteriostático, ao inibir este fenômeno, torna-se uma opção interessante, priorizando a resposta imune do hospedeiro.

Portanto, para pacientes que fazem uso de corticoides ou de qualquer outra droga que diminua a ação de seu sistema imunológico, é totalmente contraindicado, a ele, a prescrição de bacteriostáticos. Para evitar infecções oportunistas nestes casos, devem ser administrados agentes bactericidas.

É importante conhecer, também, as concentrações em que os antibacterianos agem. Para que um antibiótico apresente uma eficácia clínica considerável, este fármaco *deve atuar em concentrações muito baixas*. Caso contrário, o antibiótico pode torna-se tóxico ao paciente, deixando, então, de ser viável.

Alguns fármacos desta classe (como as quinolonas) apresentam ainda o **efeito pós-antibiótico**: essas substâncias, em certos casos, continuam exercendo a sua ação (eficácia clínica) mesmo em concentrações plasmáticas abaixo da mínima. Este efeito não traz malefícios ao paciente; pelo contrário: antibióticos que apresentam este efeito serão posologicamente ajustados, sendo necessárias poucas doses em poucos dias.



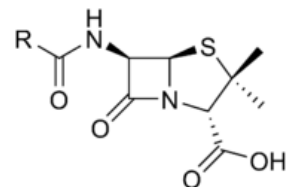
CLASSIFICAÇÕES DOS ANTIBIÓTICOS

A literatura classifica os antibióticos das mais diversas formas: quanto ao radical químico da droga, quanto ao seu mecanismo de ação, quanto ao seu modo de produção (sintético, semi-sintético ou natural), etc. Este capítulo utilizará os meios de classificação mais utilizados pela maioria dos autores.

CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS QUANTO À ESTRUTURA QUÍMICA DA DROGA

Podem ser classificados da seguinte maneira:

- **Antibióticos β -lactâmicos:** As penicilinas contêm um anel ativo, o anel *beta-lactâmico*, que partilham com as cefalosporinas. As penicilinas contêm um núcleo comum a todas elas e uma região que varia conforme o subtipo. Todas penicilinas têm a mesma estrutura básica: ácido-6-aminopenicilânico, um anel tiazolidina unido a um anel β -lactâmico que leva um grupo amino livre. Ex: *penicilinas*, *cefalosporinas*, *carbapenemas*, *monobactâmicos*.
- **Tetraciclínas:** *doxiciclina*, *metaciclina*, *tetraciclina*.
- **Macrolídeos:** *eritromicina*, *azitromicina*.
- **Aminoglicosídeos:** *gentamicina*, *neomicina*.
- **Sulfonamidas:** *sulfametoxazol*.
- **Quinolonas:** *levofloxacino*, *norfloxacino*, *ciprofloxacino*.
- **Derivados do nitrobenzeno:** *cloranfenicol*.
- **Polipeptídicos:** *polimixina B*, *bacitracina*.
- **Glicopeptídicos:** *vancomicina*.



Estrutura geral das penicilinas

CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS QUANTO AO MECANISMO DE AÇÃO

Podem ser classificados da seguinte maneira:

- **Inibição da síntese da parede celular:** *penicilinas*, *cefalosporinas*, *vancomicina*, *bacitracina*.
- **Alteração da permeabilidade da membrana celular:** *polimixina*.
- **Inibição reversível da síntese proteica:** *tetraciclínas*, *cloranfenicol*, *eritromicina*.
- **Alteração da síntese de proteínas (30 S) levando à morte celular:** *aminoglicosídeos*.
- **Afeta o metabolismo dos ácidos nucleicos:** *rifampicina* (inibição da RNA-polimerase); *quinolonas* (inibição das topoisomerases, enzimas responsáveis por estabilizar a molécula de DNA bacteriana no momento da replicação).
- **Antimetabólitos:** *trimetoprima* e *sulfonamidas* (bloqueiam enzimas essenciais no metabolismo do micro-organismo).

Acima citado, está o mecanismo de ação geral dos respectivos antibióticos. Contudo, ao longo deste capítulo, detalharemos ainda mais o mecanismo de ação dos seguintes fármacos: β -lactâmicos, sulfonamidas, macrolídeos, cloranfenicol (derivado do nitrobenzeno) e quinolonas. No próximo capítulo, abordaremos mais peculiaridades referentes às principais classes de antibióticos.

PROBLEMAS COM O USO DE ANTIBIÓTICOS

Alguns antibióticos podem apresentar efeitos indesejáveis já conhecidos. A própria penicilina, por exemplo, não tem efeitos secundários significativos, mas pode raramente causar reações alérgicas e até choque anafilático em indivíduos susceptíveis.

TOXICIDADE

Existem fármacos que podem causar reações de toxicidade em certos indivíduos, toxicidade esta que pode ser local ou tomar escalas sistêmicas.

Antibióticos como *eritromicina*, *tetraciclínas*, *cloranfenicol* e *cefalosporinas* são conhecidos por sua capacidade de gerar efeitos tóxicos locais, tais como: irritação gástrica (quando por via oral), dor e formação de abscessos (quando por via intramuscular). É importante conhecer estas propriedades uma vez que seria contra-indicado prescrever tais drogas para indivíduos com afecções estomacais.

OBS¹: Há drogas que causam uma grande irritabilidade no local de sua administração intramuscular. Percebe-se ainda que, no momento da aplicação, alguns fármacos admitem a realização de uma massagem no local, enquanto outros, não. No caso do Benzetacil® (*benzilpenicilina* ou *penicilina G*), por exemplo, após ser administrado, é contraindicada a realização de massagem no local. Isso ocorre pois fármacos injetáveis na forma de **suspensão** (fármaco em forma de cristais diluídos em líquido específico, que servirá de veículo), quando são atritados, devido a sua própria estrutura espacial, podem causar lesões importantes das fibras musculares, o que pode predispor ao desenvolvimento de um processo inflamatório e, eventualmente, à necrose. Entretanto, quando o fármaco injetável é administrado na forma de **solução** (ou seja, o próprio princípio ativo do fármaco se encontra na forma líquida), o atrito da região da administração é, por vezes, indicada para melhorar a própria absorção da droga.

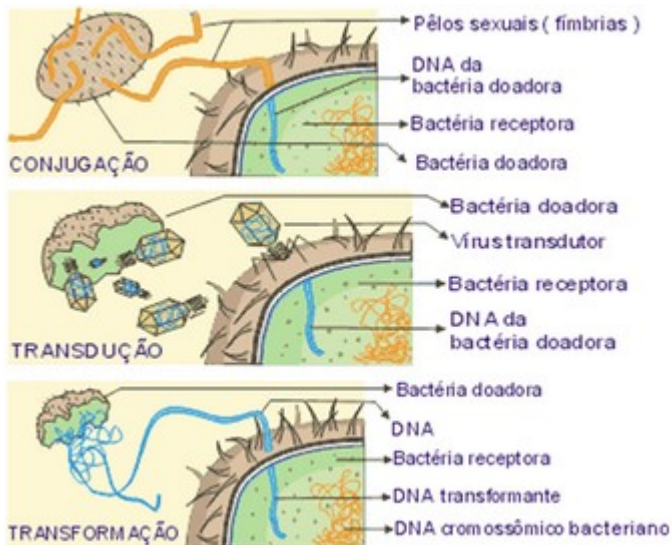
Outro problema do uso de antibióticos é representado pelas *reações de hipersensibilidade*. Este alarmante quadro toma proporções médicas importantes por se tratar de manifestações imprevisíveis, que independe da dose administrada, mas sim, das características imunológicas do paciente. Daí a necessidade de se realizar testes alérgicos antes da prescrição de certos fármacos, uma vez que o sistema imune é altamente mutável e, de acordo com fase pela qual este sistema está passando, um indivíduo pode ser alérgico ou não a um determinado antibiótico. Os principais antibióticos que causam tais reações são: penicilinas, cefalosporinas e sulfonamidas.

OBS²: De um modo geral, para gerar uma resposta imune de hipersensibilidade, independentemente da natureza do antígeno (seja ele um micróbio ou um antimicrobiano), é necessário dois momentos de contato: um para a produção de anticorpos (IgE, geralmente) e células de memória; e outro para que estes IgE reajam com células secretoras de histamina (mastócitos, basófilos e macrófagos). Entretanto, há medicamentos capazes de desencadear a liberação de histamina sem que seja necessário um contato prévio e produção de IgE. Estes fármacos agem diretamente sobre as células produtoras de histamina, fazendo-as liberar este mediador independente da formação de anticorpos. Alguns anestésicos e fármacos como penicilinas, cefalosporinas e sulfonamidas podem realizar esta reação, constituindo uma via de hipersensibilidade não-imunológica.

RESISTÊNCIA BACTERIANA

A **resistência bacteriana** é a capacidade dos microrganismos em resistir aos efeitos de um antibiótico ou antimicrobiano. Esta resistência pode ser adquirida por via natural ou adquirida, a qual pode acontecer por meio de quatro mecanismos: transformação, conjugação, transdução e/ou mutação.

- **Natural (primária ou essencial):** não constitui um problema clínico significativo. Neste caso, a bactéria já apresenta um fator genético resistente a um dado antibiótico e não é capaz de propagar este seu fator. Na maioria dos casos, o micro-organismo simplesmente não expressa o alvo de ação de uma determinada droga (como ocorre no caso do *Mycoplasma pneumoniae*, que não é afetado pelos β -lactâmicos por não possuir parede celular, que é a estrutura-alvo de ação desses antibióticos).
- **Adquirida (secundária):** constitui um problema clínico significativo, pois o fator genético responsável pela resistência a um dado antibiótico pode ser propagado para outras bactérias. Neste caso, a resistência é desenvolvida por um micro-organismo (antes sensível), principalmente devido ao uso inadequado de um antibiótico ou utilização de uma dosagem errada. O mecanismo da resistência pode acontecer por *mutação* ou por *transferência gênica* (conjugação, transformação e transdução).
 - **Mutação:** alteração genética causada após a exposição ao fármaco que ocorre entre os micro-organismos, gerando uma resistência. Os microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* são resistentes a ação das quinolonas, cujo alvo é a topoisomerase II. Isso porque estas enzimas, no caso desses microrganismos, apresentam diferenças estruturais das enzimas convencionais. Tal mutação é devida a um contato prévio com o antibiótico, que adentrou no núcleo da bactéria e alterou a transcrição desta enzima.
 - **Conjugação:** passagem de genes de uma célula doadora para outra receptora através de contato direto (por meio de fímbricas). Este mecanismo acontece principalmente com os Bacilos Gram-negativos. O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria resistente a penicilina capaz de sintetizar a **β -lactamase**, enzima responsável por clivar e inativar os antibióticos β -lactâmicos. Sugere-se que este fator de resistência tenha sido adquirido por esta bactéria via conjugação e que ainda pode ser passado para outras bactérias por meio deste mesmo mecanismo.
 - **Transdução:** o gene de resistência captado em uma bactéria é transferido por meio de um bacteriófago para outra bactéria. O *Staphylococcus aureus* pode receber os genes de produção da β -lactamase por meio da transdução.
 - **Transformação:** incorporação de DNA do meio para o interior da bactéria. Os *Pneumococcus* são capazes de realizar este mecanismo. Eles são resistentes à penicilina não pela produção da β -lactamase, mas por apresentarem genes que fazem com que o microrganismo deixe de expressar a **proteína ligante de penicilina (PLP)**, impedindo a ligação e a ação da penicilina.



OBS³: Para prescrever antibióticos, é necessário, portanto, muita cautela. O ideal, antes de toda e qualquer prescrição, é a realização do **antibiograma**, um tipo de ensaio laboratorial que mede a susceptibilidade/resistência de uma bactéria a um ou mais agentes antimicrobianos. Entretanto, em certas infecções, é necessário o uso precipitado de antibióticos para tentar salvar o paciente (baseando-se em dados estatísticos para promover uma **antibioticoterapia empírica**). Mesmo assim, a análise da cultura da bactéria é imprescindível, e ao se prescrever um antibiótico “às cegas”, pode ser necessário a utilização de um antibiótico de amplo espectro de ação e/ou cuja eficácia já tenha sido relatada para determinado agente patogênico.

OBS⁴: O método mais simples e barato para prevenir a contaminação e uma possível resistência bacteriana é a higienização. Inclusive, o simples ato de lavar as mãos antes e depois do contato com um paciente, reduz drasticamente os índices de infecção hospitalar e, com isso, a necessidade do uso de antibióticos.

Quando a bactéria, por meio da mutação, transdução, transformação ou conjugação, passa a apresentar um fator genético que imprime resistência a um fármaco específico, ela deve então expressar algum evento celular que culmine no desvio da ação do antibiótico, caracterizando, assim a resistência microbiana. O modo pelo qual a bactéria manifesta resistência a um dado antibiótico se dá por meio de três mecanismos:

- ✓ **O fármaco não atinge o seu alvo:** este mecanismo pode ocorrer por alterações de porinas (poros aquosos) ou das bombas de efluxo.
 - Alterações das **porinas**: partindo do pressuposto que os antibióticos são fármacos hidrossolúveis (ver **OBS⁵**), eles necessitam de um canal para entrar na célula bacteriana e agir em seu sítio de ação. Estes canais são as porinas. Alterações conformacionais nestes canais, via indução genética, garantem resistência da bactéria aos antibióticos. Este mecanismo é comum aos organismos Gram-negativos, o que garante resistência à tetraciclina e aos aminoglicosídeos.
 - Alteração da **bomba de efluxo**: esta bomba é capaz de captar o fármaco que entrou via porina e imediatamente lançá-lo para fora da célula. Alterações nesta bomba, mimetizando-a, auxiliam no mecanismo de resistência bacteriana que ocorre principalmente com a tetraciclina e as quinolonas.
- ✓ **O fármaco é inativado:** neste caso, a bactéria passa a produzir enzimas que inativam o fármaco antes que este chegue a agir em seu órgão alvo. As principais enzimas são:
 - **β -lactamases** produzidas por estafilococos, gonococos e *Haemophilus*: inativam a penicilina G
 - **Acetiltransferases e fosfotransferases** produzidas por *E.coli*: inativam os aminoglicosídeos
 - **CAT** produzida por *E.coli*, *H. influenzae*: inativa o cloranfenicol
- ✓ **O alvo é alterado:** assim como ocorre com o mecanismo de resistência dos *Pneumococos*, o sítio alvo de um determinado fármaco pode ser alterado, impedindo a sua ligação e ação na célula bacteriana. No caso do *Pneumococos*, ocorre alteração na proteína ligante de penicilina, dificultando a interação entre o fármaco e seu sítio de ação.

OBS⁵: A maioria dos fármacos disponíveis no mercado é hidrofílica, ou seja, apresentam um coeficiente óleo/água baixo, diferentemente dos corticoides, os principais fármacos lipofílicos. Na maioria dos casos, o caráter predominante dos antibióticos é hidrofílico. Entretanto, a regra geral dita que: para que um fármaco seja realmente eficaz, ele deve apresentar propriedades hidrofílicas e propriedades lipofílicas co-associadas.

OBS⁶: **Resistência cruzada.** Um dado microrganismo, já resistente a um certo antibiótico, pode se tornar resistente a outras drogas através do processo denominado resistência cruzada. Neste processo, o microrganismo pode aumentar seu espectro de resistência por meio de dois mecanismos: (1) semelhança química e espacial entre as duas drogas; (2) drogas com o mesmo mecanismo ou sítio de ação. Por esta razão, este mecanismo de resistência cruzada é comum entre fármacos quimicamente relacionados ou através do seu mecanismo de ação, tais como sulfonamidas e tetraciclinas.

OBS⁷: **Prevenção da resistência a antibióticos:**

- ✓ Não usar antibióticos de modo indiscriminado e inadequado, como por exemplo, para tratar doenças virais. Nestes casos, o mais indicado é tratar os sintomas da infecção e esperar a morte natural da cepa por ação do próprio sistema imunológico;
- ✓ Utilizar por período de tempo adequado para debelar as colônias de microrganismo de forma completa. Caso contrário, se depois do uso incompleto do antibiótico a cepa ainda resistir, o indivíduo estará sujeito a formação de cepas ainda mais resistentes àquele mesmo medicamento;
- ✓ Preferir antibióticos de ação rápida e seletiva (espectro de ação estreito). Quanto mais seletivo for o antibiótico para aquele microrganismo, menor será a probabilidade de outras cepas desenvolver resistência aos antibióticos, além de tornar menores as chances de destruição da flora residente;
- ✓ Lançar mão da associação de fármacos quando houver necessidade.

OBS⁸: **Uso incorreto de antibióticos:**

- ✓ No tratamento de infecções virais ou auto-limitadas: caxumba, sarampo, etc;
- ✓ Na terapia da febre de origem indeterminada;
- ✓ Falta de informação bacteriológica nas terapias antimicrobianas.

SUPERINFECÇÃO

A superinfecção consiste no surgimento de uma nova infecção durante o tratamento da infecção primária. Este mecanismo está mais associado ao uso de antibióticos de amplo espectro (*penicilinas de amplo espectro, cefalosporinas, tetraciclínas, cloranfenicol*). É comum, por exemplo, pacientes que fazem uso de antibióticos de amplo espectro ou de antibióticos em associação desenvolver superinfecções por *Candida*, que se manifesta na forma de pequenas vesículas orais denominadas vulgarmente de “sapinhos”.

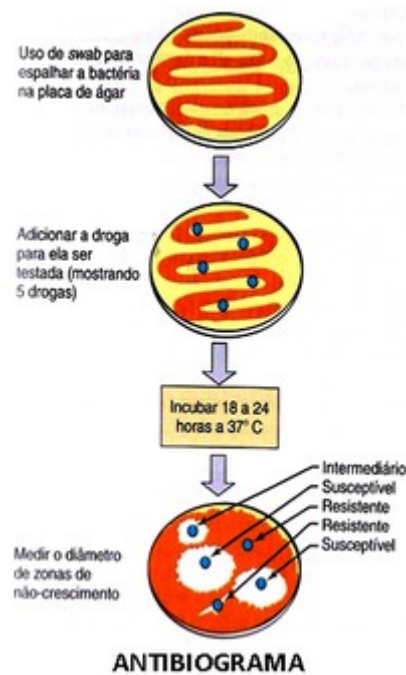
Quando se faz uso de antibióticos de amplo espectro ou antibióticos associados a outros fármacos, o que se observa é uma diminuição da flora bacteriana residente que, por natureza, representa um importante mecanismo de combate a infecções oportunistas. Diminuindo a flora normal, diminui-se a defesa do organismo contra microrganismos oportunistas, cujos representantes principais são os fungos.

Os locais mais afetados são: *orofaringe, intestinos, trato respiratório, trato geniturinário*. Geralmente, ocorre quando as defesas do hospedeiro estão comprometidas.

FATORES DE ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO

Para prescrever corretamente um antibiótico, é necessário avaliar alguns parâmetros, tais como:

- **Locais da infecção:** o médico deve garantir que o antibiótico alcance o local da infecção de maneira adequada e na concentração mínima necessária. Certas infecções causam distúrbios na circulação da região afetada, sendo necessário ao médico corrigir primeiramente este defeito, para só então poder administrar a droga.
- **Idade:** deve-se ter cuidado antes de prescrever antibióticos para crianças e idosos. A principal causa dessa preocupação é a falta de maturação ou pré-falência do fígado, principal sítio de biotransformação dos antibióticos.
- **Realização do antibiograma:** é um exame laboratorial que visa orientar o médico na consulta clínica a escolher o antibiótico mais apropriado para a infecção bacteriana do paciente. O material biológico (saliva, escarro, urina, fezes, etc) é colhido e cultivado em meio da cultura bacteriano, sendo então testado o crescimento bacteriano após a exposição a uma série de discos com antibióticos. A partir daí, observa-se a formação de halos (quando não resistentes) ou manutenção do padrão de crescimento (quando resistentes), como mostra a figura ao lado.
- **Terapia empírica x Terapia direcionada:** a terapia empírica é o critério de escolha para debelar uma infecção no período enquanto o resultado indispensável do antibiograma é disponibilizado. Esta terapia é embasada apenas na experiência do médico e nos níveis de evidência de estudos e do serviço hospitalar. Quando conhecido o resultado do antibiograma, por muitas vezes, é necessário alterar o tratamento, suspendendo o primeiro e prescrevendo um novo, de acordo com o previsto no antibiograma (terapia direcionada), ao qual as bactérias não impuseram resistência.
- **Uso de Bactericida x Bacteriostático:** como vimos, agentes bactericidas causam a morte de colônias bacterianas, enquanto os agentes bacteriostáticos diminuem o processo de multiplicação dessas colônias. Visto isto, fica claro que o uso de bacteriostáticos se baseia na competência do sistema imune em debelar por si só a infecção, contando apenas com a ajuda de um fator bacteriostático. É contraindicado, portanto, prescrever bacteriostáticos para indivíduos imunocomprometidos (que fazem uso de corticoides, aidéticos, etc). Mesmo sabendo que um microrganismo é sensível a um dado bacteriostático, se for o caso de um paciente imunocomprometido, ainda é contraindicada a sua prescrição, uma vez que a infecção não será debelada e o índice de mutações e obtenção de resistência será maior.
- **Medidas profiláticas:** os fármacos antibióticos podem ser utilizados, em certos casos, com o intuito de realizar prevenção: após cirurgias infectadas ou potencialmente contaminadas, após contatos entre pessoas saudáveis e indivíduos infectados, lesões perfurantes na cavidade abdominal, etc.



ASSOCIAÇÕES DE ANTIBIÓTICOS

Em dois casos, os antibióticos devem ser administrados de forma associada:

- **Tratamento de infecções bacterianas mistas:** quando o indivíduo está infectado por mais de uma espécie de agente etiológico.
- **Tratamento de infecções graves cuja causa seja desconhecida:** neste caso, como não se conhece o agente etiológico, mesmo antes do antibiograma, deve-se iniciar uma terapia empírica, geralmente com associação de medicamentos ou com o uso de antibióticos de amplo espectro.

Estas medidas pré-citadas, ou seja, o uso de antibióticos de amplo espectro ou a associação de antibióticos, podem trazer algumas desvantagens e prejuízos para o paciente, tais como:

- ✓ Risco de toxicidade;
- ✓ Seleção de micro-organismos resistentes;
- ✓ Maior custo para o paciente;
- ✓ Surgimento de uma superinfecção (ver o tópico *Problemas com o uso de antibióticos*).

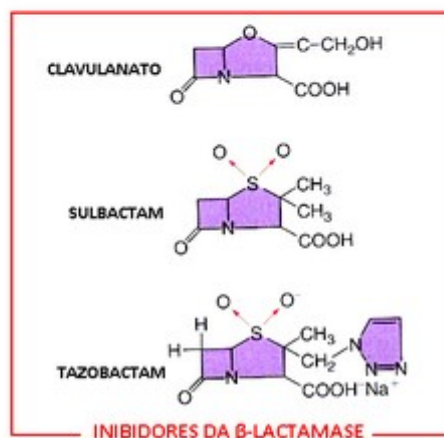
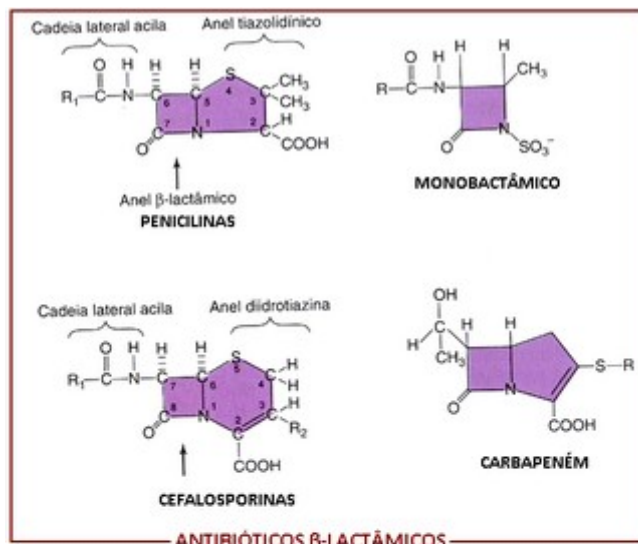
ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS

Os antibióticos β -lactâmicos apresentam em comum um **anel β -lactâmico**, formado por três carbonos e um nitrogênio. É esta estrutura que confere à droga a sua característica antibiótica bactericida. Se porventura algum fator do meio quebrar este anel, a droga torna-se inativa. Os principais representantes deste grupo são: **penicilina** e seus derivados (como ampicilina e amoxicilina), **cefalosporinas**, **menobactâmico** e **carbapenem**.

As principais características dos fármacos que compõem este grupo são as que seguem:

- ✓ São drogas bactericidas, para ambos os tipos de microrganismos, seja Gram positivos ou negativos;
- ✓ Diferem pelo tipo de micro-organismo inibido;
- ✓ Apresentam mesmo mecanismo de ação.

OBS⁹: Outros fármacos que devem ser descritos nesta mesma ocasião são os **inibidores da β -lactamase**, fármacos que se ligam de forma irreversível à enzima β -lactamase e impede a sua ação. Como se sabe, esta enzima serve como um mecanismo de resistência para bactérias contra antibióticos β -lactâmicos, uma vez que ela é capaz de clivar o anel que confere a ação bactericida deste grupo de antibióticos. Os inibidores da β -lactamase não são conceituados como antibióticos por não apresentarem ação bacteriostática ou bactericida. Entretanto, eles se fazem necessários, por exemplo, para o tratamento de infecções por microrganismos produtores de β -lactamase quando se quer utilizar penicilinas. Isso significa que em casos de infecções por estes microrganismos, é contraindicada a prescrição de penicilina isolada, ao menos que ela seja prescrita conjuntamente a um inibidor da β -lactamase (**clavulanato**, **sulbactam** ou **tazobactam**). Por muitas vezes, estas substâncias já estão associadas aos antibióticos dentro da própria fórmula farmacêutica.



MECANISMO DE AÇÃO

O principal mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos é a **inibição da síntese da parede celular**. Para entender este mecanismo em nível molecular, devemos revisar um pouco sobre esta estrutura.

A **parede celular** bacteriana é uma estrutura rígida que recobre a membrana citoplasmática e confere forma às bactérias. É uma estrutura complexa composta por peptidoglicanos, polímeros de carboidratos ligados a proteínas como a mureína, com funções protetoras. Ela está presente em algumas espécies infecciosas a endotoxina lipopolissacarídeo (LPS), substância que pode levar reações excessivas do sistema imunitário, podendo causar morte no hospedeiro devido a choque séptico (principalmente quando estimula receptores CD14 em macrófagos e monócitos).

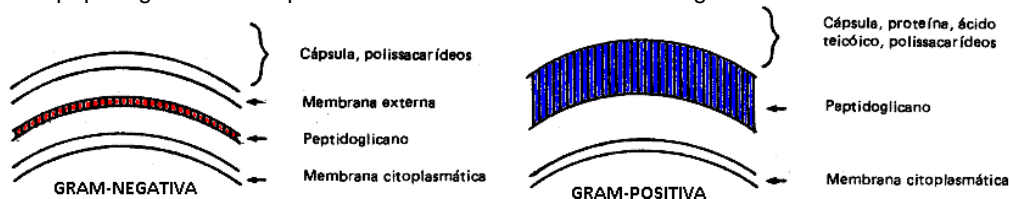
É por meio da parede celular e da **Técnica de Coloração Gram** (nome em homenagem a Christian Gram) que se pode classificar o tipo de bactéria. As paredes de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas apresentam diferenças estruturais marcantes. **Bactérias Gram-negativas** (coram-se em vermelho) possuem uma parede composta de várias camadas que diferem na sua composição química e, conseqüentemente, é mais complexa que a parede das **Gram-positivas** (coram-se em azul) que, apesar de ser mais espessa, apresenta predominantemente um único tipo de macromolécula. O conhecimento das diferenças entre as paredes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas é de mais alta relevância para o estudo dos mecanismos de ação dos quimioterápicos, de patogenidade e de outros tantos assuntos que estarão relacionados diretamente à composição química e estrutura da parede bacteriana.

Na maioria das bactérias, a parede celular deve a sua rigidez a uma camada composta por uma substância somente encontrada em procariotos e que recebe diferentes denominações como: mucopéptido ou **peptidoglicano**. O peptidoglicano representa a maior parte da parede das bactérias Gram-positivas, atingindo de 15% a 50% da massa seca da bactéria, ao passo que nas Gram-negativas não ultrapassa 5%. Trata-se de uma macromolécula formada por um arcabouço composto de uma alternância de **N-acetil-glicosamina (NAG)** e **ácido N-acetilmurâmico (NAM)**. A este último, encontram-se ligadas, covalentemente, cadeias laterais de tetrapeptídeos (L-alanina, D-glutamato, mesodiaminopimelato e D-alanina) que estabelecem a reação cruzada entre dois peptidoglicanos, constituindo polímeros de polissacarídeos ligados a proteínas. O número de interligações entre as cadeias laterais de tetrapeptídeos em bactérias Gram-positivas é bem superior ao encontrado em bactérias Gram-negativas.

Em contrapartida, a Gram-negativa apresenta uma dupla camada externa de lipopolissacarídeos (fosfolípidios e proteínas), ao passo que as Gram-positivas não apresentam ou, raramente, apresentam apenas uma fina camada de lipopolissacarídeos envolvendo a sua espessa camada de mucopéptido. Esta camada, nas Gram-positivas, geralmente é ausente.

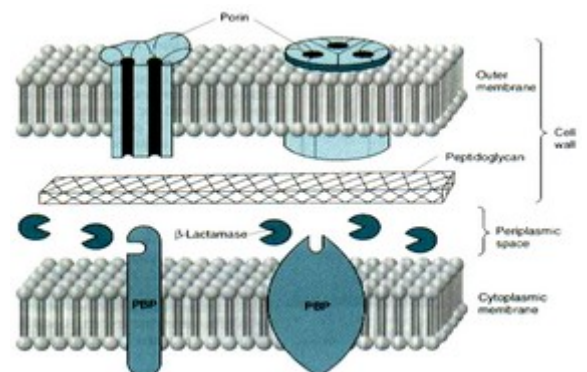
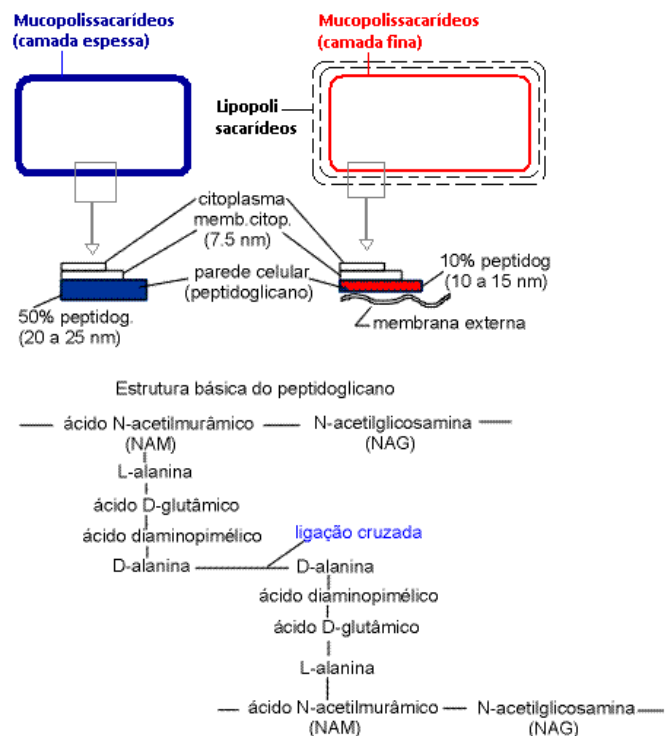
Resumindo o que foi descrito no texto acima, temos:

- **Bactérias Gram-negativas:** apresentam uma parede celular revestida por uma membrana externa de LPS e uma fina camada de peptidoglicano. A simples presença desta membrana externa de LPS confere maior resistência e proteção às bactérias Gram-negativas, sendo suas infecções, portanto, mais difíceis de debelar.
- **Bactérias Gram-positivas:** apresentam uma parede celular formada apenas por uma espessa camada de peptidoglicano, sendo ela, muitas vezes, isenta de membrana de LPS externa. A ausência frequente desta membrana externa de LPS confere menor proteção às bactérias Gram-negativas, que apresentam uma espessa camada de peptidoglicano mas que só lhe confere uma forma mais rígida.

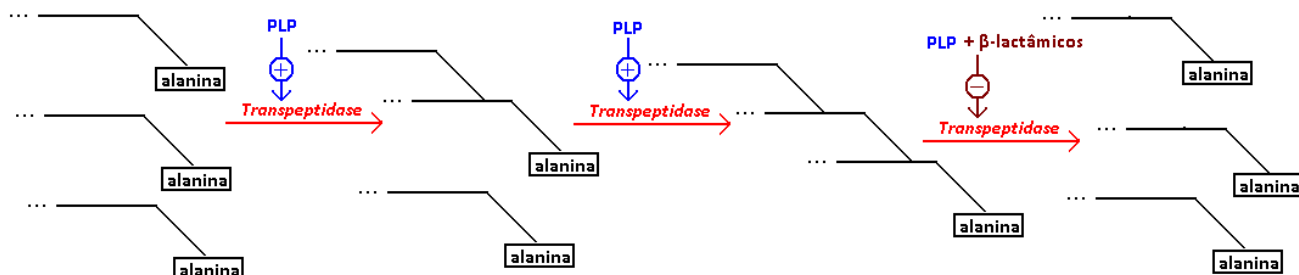


OBS¹⁰: fato das bactérias Gram-negativas serem muito mais protegidas e difíceis de combater reside no fato de a camada externa de lipopolissacarídeos, presentes neste tipo de microrganismo, ser uma barreira altamente impermeável à maioria dos antibióticos. Isso acontece pois, para que o antibiótico (dotado de moléculas altamente hidrofílicas) ultrapasse a membrana para chegar ao seu sítio de ação na bactéria, ele deve atravessar por proteínas carreadoras (difusão facilitada) ou por aqua-porinas (poros aquosos) presentes na membrana externa da bactéria. Entretanto, o tamanho da molécula interfere na passagem por estes poros, uma vez que diâmetro de abertura deste canal é pré-determinado. Este fato seleciona e interfere ainda mais a passagem e ação dos antibióticos, pois um pequeno número de antibióticos é compatível estruturalmente para conseguir atingir essas bactérias Gram-negativas por meios dos poros aquosos.

A parede celular é produzida em três fases: (1) produção dos principais compostos da parede celular ainda no citoplasma, (2) passagem dessas substâncias por meio da membrana citoplasmática e (3) formação da malha de peptidoglicano através da ligação estabelecida por enzimas, formando, enfim, a parede celular. Esta fase 3 da produção da parede celular consiste em uma reação de **transpeptidação**, intermediada pela enzima **transpeptidase**. A ação desta enzima é catalisada por uma proteína chamada de **proteína ligante de penicilina (PLP)**, presente na membrana interna da bactéria (note que esta membrana não constitui um componente da parede celular).



Conhecendo bem a estrutura da parede celular bacteriana em cada tipo de bactéria, fica mais fácil entender o mecanismo de ação dos β -lactâmicos. Quando, porventura, o indivíduo faz uso destes antibióticos, se ele for estruturalmente compatível com os poros aquosos, garante sua entrada. A partir daí, o antibiótico cruza a malha formada pela camada de peptidoglicano para se ligar a proteína ligante de penicilina (PLP). Esta PLP, além de apresentar um sítio de ligação para antibióticos β -lactâmicos, ela é capaz de catalisar a reação de transpeptidação (que, como vimos, consiste na formação das ligações do peptidoglicano da parede celular). Uma vez ligando-se à PLP, o β -lactâmico passa a inativá-la, inibindo a reação de transpeptidação, interferindo, assim, na produção da parede celular das bactérias.



Além deste mecanismo pré-citado, os β -lactâmicos inibem o chamado **fator de inativação de enzimas autolíticas bacterianas**. Uma vez inibido o fator de regulação dessas enzimas autolíticas, elas passam a se ativar indiscriminadamente e destruir as organelas que compõem a célula bacteriana.

OBS¹¹: É importante lembrar da presença e interferência das enzimas **β -lactamases** (já vistas na OBS⁹). Estas enzimas, capazes de inibir os antibióticos β -lactâmicos, estão presentes no chamado **espaço periplasmático**, ou seja, entre a camada de peptidoglicanos e a membrana bacteriana interna. Esta localização é mais um fator de defesa bacteriana: antes mesmo de a penicilina, por exemplo, se ligar ao seu receptor na membrana interna (a PLP), essas enzimas agem destruindo este fármaco, incapacitando a sua ação. Daí a importância do uso dos fármacos inibidores da β -lactamase.

OBS¹²: A maioria das bactérias apresenta PLP em suas membranas internas, mas apenas a minoria deste grupo é sensível aos antibióticos β -lactâmicos. Esta afirmativa não se deve apenas ao fato da presença das β -lactamases, inclusive, há bactérias que não produzem β -lactamases mas que no antibiograma se mostram resistentes a estes fármacos. Este fato se justifica pelo grande número de isoformas de PLP, que mantêm a mesma função, mas não o mesmo domínio de ligação para os β -lactâmicos.

OBS¹³: Além de isoformas de PLPs, existem isoformas de β -lactamases, de forma que aquelas que conseguem quebrar o anel β -lactâmico das penicilinas são chamadas de **penicilinasas**, enquanto que aquelas que conseguem inativar as cefalosporinas são as **cefalosporinasas**. Este fato é importante para afirmar que nem toda bactéria que produza β -lactamase é resistente à penicilina, por exemplo, uma vez que a isoforma que ela produza possa ser a cefalosporinase.

PENICILINAS

A penicilina é um antibiótico natural derivado de um fungo, o bolor do pão *Penicillium notatum*. Ela foi descoberta em 15 de setembro de 1928, pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming e está disponível como fármaco desde 1941.

Histórico.

A penicilina foi descoberta em 1928, quando Alexander Fleming saiu de férias e esqueceu algumas placas com culturas de microrganismos em seu laboratório no Hospital St Mary, em Londres. Quando voltou, reparou que uma das suas culturas de *Staphylococcus* tinha sido contaminadas por um bolor, e em volta das colônias deste não haviam mais bactérias. Então Fleming e seu colega, Dr. Pryce, descobriram um fungo do gênero *Penicillium*, e demonstraram que o fungo produzia uma substância responsável pelo efeito bactericida, a penicilina.

Esta foi obtida em forma purificada por Howard Florey e Ernst Chain da Universidade de Oxford, muitos anos depois, em 1940. Eles comprovaram as suas qualidades antibióticas em ratos infectados, assim como a sua não-toxicidade. Em 1941, os seus efeitos foram demonstrados em humanos.

O primeiro homem a ser tratado com penicilina foi um agente da polícia que sofria de septicemia com abscessos disseminados, uma condição geralmente fatal na época. Ele melhorou bastante após a administração do fármaco, mas veio a falecer quando as reservas iniciais de penicilina se esgotaram. Em 1945, Fleming, Florey e Chain receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina por este trabalho. A penicilina salvou milhares de vidas de soldados dos aliados na Segunda Guerra Mundial. Durante muito tempo, o capítulo que a penicilina abriu na história da Medicina parecia prometer o fim das doenças infecciosas de origem bacteriana como causa de mortalidade humana.



Tipos de Penicilinas .

- **Penicilina G (benzilpenicilina):** é a única penicilina de origem natural. É o fármaco de escolha para infecções causadas tanto por cocos Gram-positivos (como o *Streptococcus pyogenes*) e alguns Gram-negativos (como o *N. meningitidis*). A penicilina G é completamente instável em meio ácido. Por isso, não deve ser utilizada por via oral, mas por via intravenosa ou por via intramuscular na forma de suspensão (portanto, não se pode atritar ou massagear a região da aplicação, pois as micropartículas da droga, que não ficam totalmente solúveis, podem lesionar fibras musculares e provocar uma reação inflamatória local). Ela é sensível às β -lactamases bacterianas. A principal especialidade farmacêutica comercializada da penicilina G é a **Benzetacil®** (benzilpenicilina + benzatina). Sua administração injetável é caracterizada por irritação dolorosa intensa.



É importante saber ainda que a forma de comercialização da penicilina G geralmente é feita com **procaína** e/ou **benzatina** na mesma fórmula, anestésicos locais responsáveis não só para aliviar a irritação, mas por manter a dosagem da penicilina G por longos períodos: isso ocorre porque as moléculas do antibiótico têm dificuldades de se desprender das moléculas do anestésico, fazendo com que as concentrações de penicilina permaneçam elevadas por um longo tempo, sendo necessárias administrações periódicas esporádicas (tanto é que, uma segunda dose, geralmente, é feita com cerca de 10 dias após a primeira).

- **Penicilina V (fenoximetilpenicilina) :** é um tipo de penicilina sintética mais estável em meio ácido, podendo, inclusive, ser administrada por via oral. Por esta razão, é necessária uma observação especial para a alimentação do paciente, uma vez que os antibióticos, de um modo geral, apresentam a capacidade de aderir moléculas de nutrientes, formando partículas maiores, o que pode dificultar a sua absorção e o seu efeito. Portanto, se o paciente faz uso de penicilinas (ou antibióticos em geral) próximo ao período das refeições, correrá o risco deste antibiótico não ser absorvido ou apresentar uma ação consideravelmente diminuída. Esta penicilina é sensível as β -lactamases bacterianas.

- **Penicilinas resistentes à β -lactamases:** são penicilinas semi-sintéticas de administração oral (também longe das refeições). Os principais representantes são **Oxacilina** e **Nafcilina**. A **metecilina**, também enquadrada neste grupo, não é mais utilizada na clínica (por apresentar um alto grau de nefrotoxicidade), mas sim em testes laboratoriais para testar a resistência de bactérias contra este grupo de penicilinas. Estas penicilinas, mesmo apresentando anel β -lactâmico, não sofrem ação das enzimas β -lactamases das bactérias. Isso porque a molécula destas penicilinas apresentam estrutura tal que protegem o anel seu β -lactâmico, impedindo a ação clivadora das enzimas bacterianas. Entretanto, existem cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à metecilina (S.A.R.M.) que também são resistentes a uma gama de outros antibióticos. Estes são responsáveis por sérias infecções hospitalares. A explicação para tamanha resistência dessas bactérias reside na presença de isoformas variadas de PLP e de β -lactamases.

- **Penicilinas de amplo espectro de ação:** é um tipo de penicilina semi-sintética sensível as β -lactamases bacterianas. O principal representante é a **Amoxicilina**. O seu uso deve ser feito em associação ao **clavulanato** (inibidor de β -lactamase).



Uso Terapêutico das Penicilinas .

As penicilinas são indicadas para os seguintes usos clínicos:

- ✓ Infecções pneumocócicas: Pneumonia pneumocócica, Meningite pneumocócica.
- ✓ Infecções estreptocócicas: Faringite estreptocócica, Pneumonia, artrite, meningite e endocardite, Infecções causadas por outros estreptococos.
- ✓ É a primeira escolha para infecções bacterianas causadas por organismos Gram-positivos e outros que não sejam suspeitos de resistência.
- ✓ É geralmente eficaz contra espécies Gram-positivas ou de *Streptococcus*, *Clostridium*, *Neisseria*, e anaérobios excluindo *Bacteroides*.
- ✓ Usa-se em casos de meningite bacteriana, bacteremia, endocardite, infecções do tracto respiratório (pneumonia), faringite, escarlatina, sífilis, gonorreia, otite média e infecções da pele causadas pelos organismos referidos.

CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas são antibióticos semelhantes às Penicilinas, sendo mais estáveis em meio ácido. São isoladas do fungo *Cephalosporium*. Por também serem enquadradas no grupo dos β -lactâmicos, as cefalosporinas também apresentam um anel β -lactâmico que pode ser clivado por β -lactamases do tipo cefalosporinas.

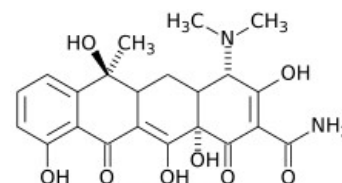
Classificação das Cefalosporinas.

As cefalosporinas são classificadas de acordo com as suas gerações, de modo que a primeira é mais ativa contra bactérias Gram-positivas, enquanto que as demais são mais ativas contra bactérias Gram-negativas. O que as diferenciam são os seus respectivos espectros de ação.

- **Cefalosporina de 1ª geração:**
 - Tem como protótipos **Cefalexina** e **Cefalotina**;
 - São utilizados em infecções contra cocos Gram-positivos (*Pneumococos*, *Stafilococos* e *Streptococos*), principalmente no trato urinário.
- **Cefalosporina de 2ª geração:**
 - Protótipo: **Cefuroxime**, **Cefaclor**, **Ceforanida**;
 - Infecções contra cocos Gram-negativos;
 - Usada no tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores (sinusite, otite e infecções de vias aéreas inferiores) causadas principalmente pelo *Haemophylos influenzae*.
- **Cefalosporina de 3ª geração:**
 - Protótipo: **Cefotaxima**, **Ceftriaxone**;
 - Amplo espectro para microrganismos Gram-negativos (*Neisseria*);
 - Usada no tratamento de gonorreia, meningite (as cefalosporinas de 3ª geração apresentam uma boa difusão na barreira hemato-encefálica), etc.
- **Cefalosporina de 4ª geração:**
 - Protótipo: **Cefepima** (**Celaxin®**);
 - Amplo espectro para microrganismos Gram-negativos (*Neisseria*);
 - Maior resistência as β -lactamases do que as de 3º geração.

TETRACICLINAS

As tetraciclinas foram descobertas por Lloyd Conover, da farmacêutica Pfizer. A patente é de 1955. As tetraciclinas são inibidores específicos do ribossomo procariótico (bacteriano). Elas bloqueiam o receptor na subunidade 30S que se liga ao RNAt durante a tradução gênica. Como o ribossomo eucariota das células humanas é substancialmente diferente, não é afetado. A síntese de proteínas é, portanto, inibida na bactéria, o que impede a replicação e leva à morte celular.



Tetraciclina

As principais características das tetraciclinas são:

- ✓ São substâncias **quelantes**, ou seja, que se ligam a cátions bivalentes (cálcio, magnésio) e trivalentes (alumínio) e geram moléculas de elevado peso molecular que causa a diminuição na absorção e ação desses antibióticos. É por este motivo que as tetraciclinas não devem ser utilizadas junto à ingestão de leite e seus derivados;
- ✓ São contra-indicadas para crianças (com até 8 anos) e grávidas, uma vez que as moléculas destes antibióticos impregnam tecidos ricos em cálcio, como os dentes e ossos. Crianças que fazem uso de tetraciclinas podem apresentar descoloração marrom-amarelada do esmalte dos dentes;
- ✓ São antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro (bactérias Gram positivas e negativas) e ainda agem contra alguns protozoários (amebas);
- ✓ Deve ser tomada longe das refeições;
- ✓ Não devem ser ingeridas com barbitúricos e álcool uma vez que essas substâncias podem funcionar como indutores enzimáticos (ver OBS¹⁵);
- ✓ Usadas no tratamento de úlcera (*H. pylori*), acne, bronquite, pneumonia. Para o tratamento do *H. pylori*, as tetraciclinas devem ser utilizadas associadas a inibidores de bomba (como o omeprazol);
- ✓ Apresentam amplo espectro, são bacteriostáticos, inibem síntese proteica, agem contra Gram-positivas e negativas e servem pra alguns protozoários como a ameba.

OBS¹⁴: Uma das formas de tratar gastrite se faz através do uso de hidróxido de alumínio. Entretanto, o uso concomitante desta substância e da tetraciclina é contraindicado, uma vez que o alumínio (um cátion trivalente), administrado para neutralizar a acidez gástrica, interage com as moléculas da tetraciclina, formando moléculas gigantes de difícil absorção intestinal e, desta forma, dificultando a farmacodinâmica destes antibióticos.

OBS¹⁵: Os barbitúricos (anestésicos gerais como o tiopental e pentobarbital; e anticonvulsivantes como fenobarbital) e o álcool (quando ingerido de forma crônica) podem funcionar como **indutores enzimáticos** (a ingestão de álcool de forma esporádica – uso “social” – funciona contraditoriamente: é um inibidor enzimático). Importante conhecer estes mecanismos de indução enzimática principalmente no estudo de pacientes epilépticos que fazem uso crônico de barbitúricos (anticonvulsivantes) e que necessitam de realizar tratamento com antibióticos. O uso de tetraciclinas não deve ser feito quando o paciente já faz uso de barbitúricos ou de álcool cronicamente, uma vez que estas substâncias, nestas circunstâncias, agem induzindo o **citocromo P450**, enzima responsável pela biotransformação e, no caso das tetraciclinas, pela inibição destes antibióticos, cortando o efeito das mesmas.

Representantes das tetraciclínas.

- Tetraciclina (Tetrex®);
- Oxitetraciclina;
- Metaciclina;
- Doxiciclina, etc.

Mecanismo de ação das Tetraciclínas.

As tetraciclínas, em resumo, são inibidores específicos do ribossomo procariótico (bacteriano). Elas bloqueiam o receptor na subunidade 30S que se liga ao RNAt durante a tradução gênica. Por agir diretamente neste processo de síntese proteica, essencial para a vida bacteriana, diz-se que a tetraciclina apresenta papel bacteriostático.

Após serem administradas, as tetraciclínas devem atravessar a membrana externa das bactérias por meio das aquaporinas para atingir, intracelularmente, a subunidade menor dos ribossomos. Quando chegam a esta organela, as tetraciclínas se ligam ao sítio aceptor da subunidade 30S, sítio que normalmente receberia o RNAt que traz os aminoácidos para formar os peptídeos. Uma vez ligadas ao sítio aceptor, as tetraciclínas interrompem a síntese proteica.

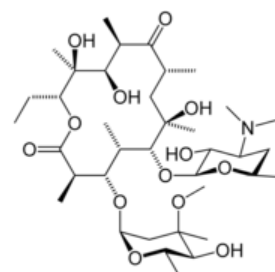
OBS¹⁶: O **Cloranfenicol** (derivado do nitrobenzeno) também age interferindo a síntese proteica. Este antibiótico interrompe a translocação da cadeia peptídica, processo em que a sequência de aminoácidos já formada situada no sítio doador é transferida para se unir ao novo aminoácido que chega ao sítio aceptor. Agindo sobre a translocação da sequência de aminoácidos do sítio doador para o sítio aceptor, o cloranfenicol interrompe a formação da cadeia de aminoácidos, interferindo, assim, na síntese proteica.

MACROLÍDEOS

Os Macrolídeos representam um grupo de antibióticos que tiveram a **eritromicina** como único representante de uso clínico geral por quase 40 anos. Além deste protótipo (principal fármaco do grupo), podemos destacar, como outros representantes deste grupo, a Azitromicina, Claritromicina, Espiramicina, Miocamicina e Roxitromicina. O termo “macrolídeo” está relacionado com a estrutura – um anel de lactona, de vários membros, ao qual se ligam um ou mais desoxi-glicóis.

Tipos de Macrolídeos.

- A **Eritromicina** (Ilosone®), protótipo dos macrolídeos, é considerada um dos antibióticos mais seguros do mercado farmacêutico. Ela apresenta as seguintes características principais:
 - ✓ Atividade aumenta em pH alcalino;
 - ✓ Pode ter ação bacteriostática ou bactericida (em doses altas);
 - ✓ Apresenta amplo espectro (bactérias Gram positivas e negativas);
 - ✓ Usada no tratamento de infecções respiratórias, oculares, pneumonia, etc.;
 - ✓ Ela tem a função de inibidor do citocromo P450 de corticoides, digoxina (agente cardiotônico utilizado para insuficiência cardíaca congestiva), etc. Isso significa que, ao se utilizar eritromicina e corticoides, o efeito destes, ou seja, dos corticoides, será alterado (Ex: a prednisona, quando é biotransformada, torna-se ativa e converte-se em prednisolona; já a hidrocortisona, ao ser biotransformada, é inativada) sendo necessário um ajuste posológico por critério do médico, sendo necessário diminuir as doses do corticoide.

**Eritromicina**

OBS¹⁷: Um paciente com artrite reumatoide pode ser tratado com hidrocortisona, uma vez que esta doença inflamatória tem caráter autoimune. Fazendo uso deste medicamento, sua imunidade pode decrescer significativamente, o que lhe rendeu uma infecção com bactérias oportunistas. Por meio de um antibiograma, pode-se verificar que alguns agentes etiológicos são sensíveis apenas à eritromicina. Neste caso, se for necessário receitar Eritromicina, a conduta será considerada correta se o médico adequar (reduzir) a posologia do corticoide, uma vez que, ao se administrar eritromicina, a biotransformação da hidrocortisona será inibida, a qual passará a se acumular na sua forma ativa no sangue.

- A **Claritromicina** é um derivado semissintético da eritromicina que apresenta as seguintes características:
 - ✓ Atividade aumenta em pH alcalino, mas é estável em pH ácido;
 - ✓ Apresenta amplo espectro (bactérias Gram positivas e negativas), combate e *Mycobacterium leprae* e *Toxoplasma gondii*.
- A **Azitromicina** é um derivado semissintético da eritromicina que apresenta as seguintes características:
 - ✓ Possui meia-vida longa (2-4 dias);
 - ✓ Apresenta amplo espectro (bactérias Gram positivas e negativas) e combate o *Toxoplasma gondii*;
 - ✓ Mostra-se menos ativa a estafilococos e estreptococos.

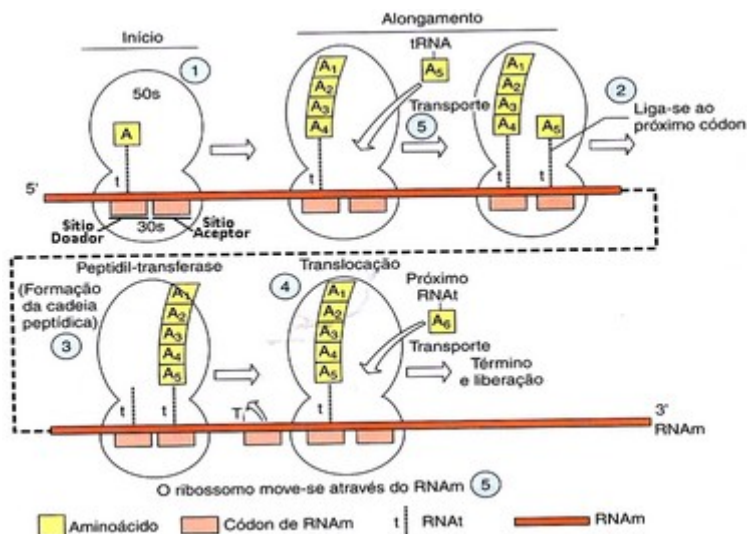
Mecanismo de ação dos Macrolídeos.

Os macrolídeos ligam-se de forma reversível à porção 50S do ribossomo e inibem a síntese proteica atuando sobre a **translocação**, processo em que o ribossomo se move 3 nucleotídeos ao longo do RNAm, deixando livre o sítio receptor para entrar um novo RNAt.

Sua ação pode ser bactericida ou bacteriostática, dependendo da concentração, da fase e do tipo de micro-organismo. Costumam apresentar maior atividade em pH alcalino.

OBS¹⁸: Vimos então que três antibióticos quimicamente diferentes (tetraciclina, cloranfenicol e macrolídeos) agem na mesma organela, porém em regiões diferentes. Antes de resumir estes mecanismos de ação, revisaremos um pouco do processo de síntese proteica bacteriana: (1) no início da síntese da proteína, observa-se que o sítio aceitor ainda se encontra vazio. (2) Quando chega um RNAt com seu respectivo aminoácido ao sítio aceitor, (3) ocorre a translocação (transpeptidação) da sequência de aminoácidos já sintetizada (A_1, A_2, A_3 e A_4) ao encontro deste novo aminoácido (A_5). Livre da sequência de aminoácido que migrou para o sítio aceitor, o antigo RNAt pode então ser liberado do ribossomo. (4) Depois deste evento, o novo RNAt ligado, então, à nova sequência de aminoácidos, ou seja, aquela que já estava presente no ribossomo (A_1, A_2, A_3 e A_4) + o novo aminoácido (A_5), sofre uma translocação em direção ao sítio doador, na espera de um novo aminoácido para que, depois que translocar toda a sequência, seja, enfim liberado. Este ciclo se repete até que um códon de terminação chegue ao ribossomo, resultando no desprendimento do peptídeo do sítio doador. Visto isso, podemos concluir em que fase age cada um dos antibióticos pertinentes:

- ✓ As tetraciclina agem na fase 2, inibindo a ligação do RNAt ao sítio aceitor;
- ✓ O cloranfenicol age na transição da fase 2 para a fase 3, em que a velha sequência de aminoácidos presente no sítio doador transloca em direção ao sítio aceitor, inibindo assim a peptidil transferase.
- ✓ Os macrolídeos agem na transição da fase 3 para a fase 4, em que o RNAt ligado a nova sequência se transloca para o sítio doador (momento em que o sítio aceitor torna-se livre para a entrada de um novo RNAt).



SULFAS

As **sulfonamidas** são um grupo de antibióticos sintéticos usados no tratamento de doenças infecciosas devidas a micro-organismos.

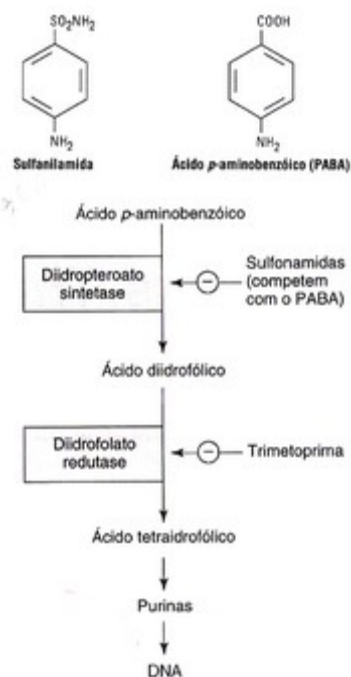
Tipos de Sulfas.

- ✓ Sulfametoxazol;
- ✓ Sulfadiazina;
- ✓ Sulfapiridina
- ✓ Sulfadoxina, etc.

Quanto as principais especialidades farmacêuticas temos o **Bactrim** (Sulfametoxazol, 400mg + Trimetoprima, 80mg), **Bactrim F®** (Sulfametoxazol, 800mg + Trimetoprima, 160mg) e a **Sulfadiazina de prata®**. Note que o Bactrim® e o Bactrim F® consistem em associações de dois antibióticos (em diferentes proporções para cada uma das especialidades farmacêuticas) que agem na síntese de DNA da bactéria mas em locais diferentes. A dosagem do Bactrim F® corresponde ao dobro do Bactrim® comum, o que sugere a administração em períodos menores daquele com relação a este.

Uso terapêutico.

- ✓ Infecções das vias urinárias e aéreas;
- ✓ São bacteriostáticas e apresentam amplo espectro (Gram positivo e negativo);
- ✓ Infecções gastrintestinais, Toxoplasmose, etc.;
- ✓ Infecções por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) concomitantemente com trimetoprim e com Primetamina na malária



- ✓ Infecção por *Chlamydia trachomatis*
- ✓ Câncer mole (não é uma neoplasia) causado pelo *Haemophilus ducreyi*, concomitantemente com trimetoprim
- ✓ Na doença inflamatória intestinal, não pelos seus efeitos antibióticos, mas pela sua ação antiinflamatória.
- ✓ Em queimaduras infectadas.

Mecanismo de Ação das Sulfas.

As sulfonamidas são substâncias análogas ao ácido para-aminobenzoico (PABA), diferenciando-se deste apenas pela presença de uma sulfonamida, substituída no PABA por radical carboxila.

Normalmente, o PABA sofre ação da **diidropteroato sintetase** para formar ácido diidrofolico que por sua vez sofre ação da **diidrofolato redutase** (inibida pela **trimetoprima**) para originar o ácido tetraidrofólico, precursor das **purinas** que compõem a molécula de DNA.

As sulfonamidas, por apresentarem estrutura química semelhante ao PABA, competem com este pela ação da diidropteroato sintetase, inibindo-a.

Observe também que o antibiótico trimetoprima inibe a ação da segunda enzima da cascata de produção das purinas, a diidrofolato redutase. Portanto, fazendo uso associado de trimetoprima e sulfonamidas (como é o caso do Bactrim® e Bactrim F®), o efeito sobre a bactéria é tão eficaz e potente que chega a causar a lise da bactéria.

QUINOLONAS

As **quinolonas** e **fluoroquinolonas** são grupos relacionados de antibióticos, derivados do ácido nalidíxico, usados no tratamento das infecções bacterianas. A ciprofloxacina ("cipro") ficou célebre devido às encomendas gigantes pelo governo dos EUA após o surto de terrorismo biológico em 2001 e 2002, em que antrax (*Bacillus anthracis*) de alta virulência foi enviado em pó dentro de correspondência endereçada a políticos e figuras públicas.

Tipos de Quinolonas.

- ✓ Ácido nalidíxico (protótipo que deu origem às demais);
- ✓ Ciprofloxacina;
- ✓ Norfloxacina, etc.

Uso terapêutico.

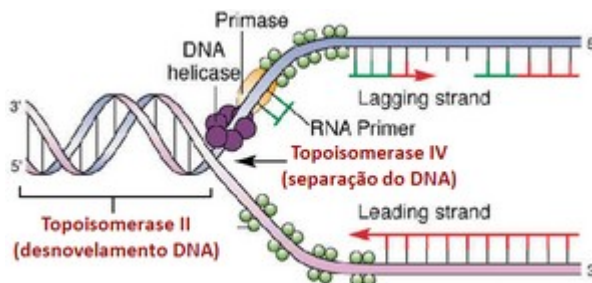
- ✓ Infecções das vias urinárias, vias aéreas (*Pseudomonas aeruginosa*), gonorreia, infecções respiratórias (com *Pseudomonas aeruginosa*), otite externa (por *Pseudomonas aeruginosa*), o por bacilo Gram-negativo, prostatite bacteriana, etc.
- ✓ São contraindicadas para crianças e grávidas pois elas podem causar artropatias em crianças ou em fetos;
- ✓ Infecções gastrintestinais causadas por *E. coli* e *Salmonella*;
- ✓ Apresenta amplo espectro de ação (Gram positivo e negativo).

Mecanismo de ação das Quinolonas.

As quinolonas, em resumo, inibem a síntese de DNA das bactérias por meio da inibição das enzimas bacterianas **DNA topoisomerase II** (DNA girase) e **topoisomerase IV**.

A topoisomerase II tem a função de esticar o enovelado de DNA (desnovelamento do DNA) para que a ação da topoisomerase IV seja mais eficaz. Sem a função da DNA-girase, não é possível prosseguir com a duplicação do DNA e a bactéria cessa de se multiplicar.

A topoisomerase IV, por sua vez, é responsável por separar as duas fitas de DNA para que novos nucleotídeos sejam adicionados, formando, assim, novas moléculas de DNA.

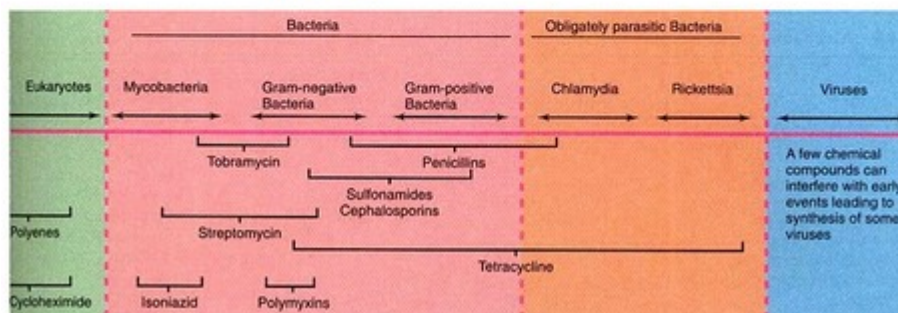
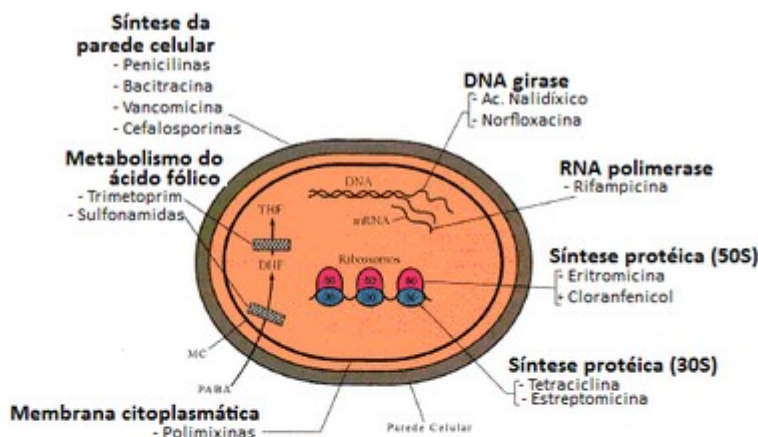


ANTIBIÓTICOS: APLICABILIDADE CLÍNICA

Como foi exposto no capítulo anterior, os antibióticos são conceituados como drogas antibacterianas que provém de organismos vivos. Podem ser *naturais* (quando a molécula da droga é totalmente de origem natural; Ex: penicilina, que é extraída de fungos) ou *semi-sintéticos* (quando uma molécula, de origem natural, é alterada em laboratório; Ex: oxacilina). No grupo dos antibióticos, de forma meramente didática, incluímos também o estudo de alguns antibacterianos quimioterápicos, que são drogas sintetizadas completamente em laboratório, o que as classifica como *sintéticas* (Ex: sulfas). Para o nosso estudo, este tipo de antibacterianos será, por critérios meramente didáticos, inserido nos grupos dos antibióticos.

Este capítulo, diferentemente do anterior, tem o objetivo de trazer uma abordagem mais clínica no que diz respeito ao estudo dos antibióticos, mostrando, na medida do possível, relações que interfiram diretamente nas condutas terapêuticas que envolvam a utilização desta classe de fármacos, tais como mecanismos de ação, mecanismos de resistência, tipos e dosagens dos antibióticos. De uma forma geral, este capítulo estará dividido obedecendo à seguinte ordem classificatória:

- **Antibióticos com ação na parede bacteriana:**
 - Beta-lactâmicos
 - ✓ Penicilinas
 - ✓ Cefalosporinas
 - ✓ Carbapenêmicos e Monobactâmicos
 - Glicopeptídeos
 - Polimixina B
- **Antibióticos com ação no citoplasma microbiano**
 - Macrolídeos e lincosamidas
 - Cloranfenicol
 - Tetraciclina
 - Aminoglicosídeos
 - Sulfonamidas + Trimetoprim
 - Fluorquinolonas
 - Metronidazol



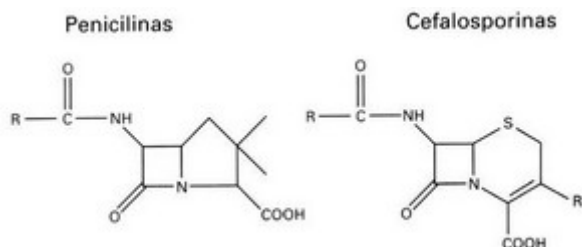
BETA-LACTÂMICOS

Os antibióticos beta-lactâmicos são classificados pela semelhança estrutural adicionados de radicais que fornecem a estabilidade dessa droga. Os principais representantes são: penicilinas; cefalosporinas; carbapenênicos monobactâmicos.

MECANISMO DE AÇÃO

Os beta-lactâmicos são antibióticos caracterizados quimicamente pela presença do **anel beta-lactâmico**. Por intermédio deste anel, esses antibióticos inibem a síntese da parede bacteriana de germes Gram-positivos e Gram-negativos.

Estes antibióticos se ligam a um grupo de proteínas da membrana plasmática, denominadas *Proteínas Ligadoras de Penicilina* (do inglês PBP), que funcionam como enzimas necessárias à síntese das peptidoglicanas da parede bacteriana. A ligação do antibiótico à PBP inibe a sua função enzimática e, portanto, bloqueia a síntese da parede bacteriana, levando à morte da bactéria (**poder bactericida**).



OBS¹: A **parede bacteriana**, como sabemos, é um componente estrutural essencial para a vida das bactérias, ao evitar a sua lise por osmose. Entretanto, sua composição difere entre Gram-positivos e Gram-negativos:

- ✓ A parede das bactérias Gram-positivas (*Streptococcus* sp.; *Staphylococcus* sp.; *Enterococcus* sp.; *Peptostreptococcus* sp.; *Clostridium* sp.; etc.) é formada por apenas uma camada de peptidoglicanas, com uma espessura entre 20-80µm.
- ✓ A parede das bactérias Gram-negativas (*Haemophilus* sp.; *Moraxella* sp.; família *Enterobacteriaceae*; *Pseudomonas* sp.; *Bacteroides* sp.; etc.) é constituída por uma dupla camada – uma mais interna de peptidoglicanas, com espessura de apenas 1nm, e uma membrana externa, contendo o lipopolissacarídeo (LPS). Entre a membrana externa e a camada de peptidoglicanas, está o espaço periplasmático.

OBS²: Os beta-lactâmicos alcançam facilmente a PBP dos Gram-positivos, mas precisam atravessar canais proteicos (*porinas*) na membrana externa dos Gram-negativos para atingir o espaço periplasmático, onde se ligam à PBP, o que limita um pouco o espectro de ação dos beta-lactâmicos com relação às bactérias Gram-negativas.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência de uma bactéria a um determinado antibiótico pode ser intrínseco (quando é decorrente da própria natureza do microrganismo, como na ausência de um determinado sítio de ação, por exemplo) ou adquirida (quando surge a partir de uma mutação de um gene bacteriano). Os principais mecanismos de resistência bacteriana aos beta-lactâmicos são:

- **Produção de beta-lactamases:** as beta-lactamases são enzimas capazes de inativar um determinado antibiótico beta-lactâmico, por hidrolisar o seu anel principal. Tais enzimas podem clivar predominantemente as penicilinas (**penicilinasases**), as cefalosporinas (**cefalosporinasases**) ou qualquer uma das duas. Um exemplo clássico de penicilinasases específicas é a produzida pela maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* responsável pela sua resistência a todas as penicilinas, menos as do grupo da oxacilina (*S. aureus* oxacilina-sensível). Como esta bactéria não produz nenhuma cefalosporinase, costuma ser sensível à maioria das cefalosporinas, principalmente as de 1ª geração (Cefalexina, Cefalotina).

A produção de beta-lactamases é o principal mecanismo de resistência dos Gram-negativos aos antibióticos beta-lactâmicos. Algumas cepas de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp. Produzem beta-lactamases plasmídeo-codificadas, que os torna resistências às penicilinas e cefalosporinas de 1ª geração, mas não às cefalosporinas de 2ª, 3ª e 4ª geração e aos carbapenênicos.

A associação de antibióticos beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases (Clavulanato, Sulbactam, Tazobactam) tem ampliado significativamente o espectro de ação desses antibióticos, tanto para Gram positivos (como o *S. aureus*) como para Gram-negativos (como o *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae* e *Bacteroides fragilis*). Infelizmente, já existem cepas de *Enterobacteriaceae* que produzem beta-lactamases plasmídeo-codificadas que resistem à ação desses inibidores.

- **PBP com baixa afinidade pelo antibiótico:** este é o mecanismo de resistência do ***S. aureus* MRSA** (Methicillin-resistant *S. aureus*), do 'pneumococo' resistente à penicilina (e cefalosporinas) e do *Enterococcus faecalis* aos beta-lactâmicos, especialmente às cefalosporinas e ao aztreonam. Neste caso, apesar do antibiótico não ser clivado por nenhuma beta-lactamase, ele não conseguiu inibir a PBP simplesmente por se ligar fracamente a esta proteína.

- **Porinas que dificultam ou impedem a passagem do antibiótico:** a presença de porinas que impedem o antibiótico de atingir o seu sítio de ação (PBP) faz com que a Penicilina G e a Oxacilina, por exemplo, sejam ineficazes contra a maioria dos Gram-negativos. Isso acontece justamente por não conseguirem atravessar as 'porinas' da membrana externa, o que não acontece com as aminopenicilinas (Ampicilina, Amoxicilina) e outras penicilinas de nova geração - razão pela qual são **penicilinas de espectro ampliado para os Gram negativos**.

CLASSIFICAÇÃO E ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Os antibióticos beta-lactâmicos são classificados em: (1) penicilinas, (2) cefalosporinas e (3) carbapenêmicos que, embora sejam quimicamente semelhantes, apresentam importantes divergências no espectro anti-bacteriano.

Penicilinas.

As penicilinas podem ser divididas da seguinte forma quanto ao espectro anti-bacteriano:

- **Penicilina G (benzil-penicilina):** é considerada a droga mais eficaz contra os seguintes grupos de bactérias:
 - ✓ Cocos Gram-positivos, como *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus agalactiae* (grupo B), *Streptococcus* do grupo *viridans* e *Streptococcus pneumoniae* (o "pneumococo");
 - ✓ Bacilos Gram positivos, como *Listeria monocytogenes*;
 - ✓ Cocos Gram negativos, como *Neisseria meningitidis*;
 - ✓ Anaeróbios da boca e orofaringe, mas não o *Bacteroides fragilis* e
 - ✓ Espiroquetas, como *Treponema pallidum* e *Leptospira interrogans*.
 - ✓ A penicilina G geralmente tem um efeito apenas bacteriostático contra *Enterococcus faecalis*.

De uma forma geral, os germes Gram-negativos (com exceção do gênero *Neisseria* e de alguns anaeróbios da boca e orofaringe) possuem resistência natural à penicilina G, pois esta substância não atravessa as 'porinas' da membrana externa dessas bactérias, não atingindo, portanto, o seu sítio de ação. A maioria dos *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos adquiriram, há muitas décadas, resistência à penicilina G, pela produção de uma penicilinase plasmídeo-codificada.

A penicilina G é mal absorvida pelo trato GI e, portanto, deve ser ministrada por via parenteral. Existem três preparados de penicilina G:

- ✓ **Penicilina G cristalina**, por via venosa, reservada para infecções mais graves que indicam internação;
 - ✓ **Penicilina G procaina** (Despasilina®), por via intramuscular, para infecções de gravidade intermediária (ex.: erisipela);
 - ✓ **Penicilina G benzatina** (Benzetacil®), uma preparação de liberação lenta, administrada por via intramuscular, cujo efeito perdura por cerca de 10 dias. Esta última é reservada para as seguintes infecções: faringoamigdalite estreptocócica, impetigo estreptocócico e sífilis sem acometimento do SNC.
- **Penicilina V:** também denominada fenoximetil-penicilina, tem uma única vantagem sobre penicilina G - tem uma excelente absorção por via oral. Portanto, pode ser utilizada no tratamento ou profilaxia de infecções por bactérias sensíveis à penicilina G.
 - **Penicilinas peniciliase-resistentes:** são penicilinas semi-sintéticas com capacidade de resistir à ação da penicilinase produzida pelo *Staphylococcus aureus*. Os principais exemplos são: Oxacilina, Meticilina e Nafcilina. Em nosso meio, a única droga deste grupo utilizada na prática é a **Oxacilina**, enquanto que a metilicina é importante apenas para os testes de antibiograma. Atualmente, a oxacilina é considerada a droga mais eficaz contra o *S. aureus*, excluindo-se apenas as cepas MRSA (por isso, é comum diferenciar dois tipos de cepas de *S. aureus*: as cepas **oxacilino-sensíveis** e as cepas **oxacilino ou metilicilino-resistentes – MRSA**; estas bactérias são sensíveis apenas aos antibióticos glicopeptídeos, como a Vancomicina e a Teicoplanina). Por ser mal absorvida pelo trato GI, a Oxacilina deve ser administrada por **via venosa**.
 - **Aminopenicilinas:** a este grupo pertencem a **Ampicilina** e a **Amoxicilina**. Estes antibióticos, ao contrário da penicilina G, penicilina V e Oxacilina, conseguem atravessar as 'porinas' da membrana externa dos Gram-negativos, tendo, portanto, relativa eficácia contra várias cepas de *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* sp. e *Shigella* sp. (esta última, sensível apenas a ampicilina). Mantém também a eficácia contra os Gram-positivos, porém não superior à da penicilina G. O *Enterococcus faecalis*, uma bactéria totalmente resistente às Cefalosporinas, ao Aztreonam e à Oxacilina, mantém um certo grau de sensibilidade à ampicilina/amoxicilina. A *Pseudomonas aeruginosa*, entretanto, é resistente às aminopenicilinas pela ação de suas beta-lactamases e pela presença de 'porinas' de muito baixa sensibilidade. Enquanto a Ampicilina possui uma absorção pelo trato GI imprevisível, a amoxicilina tem uma biodisponibilidade de praticamente 100%. Por isso, esta última tem uma grande eficácia quando administrada por via oral.
 - **Carboxipenicilinas:** a este grupo, pertencem a **Carbenicilina** e a **Ticarcilina**. Apesar de serem menos eficazes contra os Gram-positivos do que a penicilina G e as aminopenicilinas, têm o espectro ampliado para alguns

germes Gram-negativos produtores de beta-lactamase, como *Enterobacter* sp., *Proteus* indol-positivo e *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Ureidopenicilinas:** a este grupo pertencem a **Mezlocilina** e a **Piperacilina**. São mais eficazes do que as carboxipenicilinas contra *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*.

OBS³: Penicilinas + Inibidores de beta-lactamases: como vimos até agora, o principal mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos tanto por parte dos Gram-positivos (*S. aureus*) quanto dos Gram-negativos (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Bacteroides* sp., *P. aeruginosa* etc.) é a produção de beta-lactamases. Associando inibidores da beta-lactamase (**Clavulanato**, **Sulbactam** ou **Tazobactam**) a determinadas penicilinas, podemos ampliar sobremaneira o espectro destes antibióticos.

- ✓ As 2 primeiras associações - **Amoxicilina-Clavulanato** (Clavulin®) e **Ampicilina-Sulbactam** (Unasyn®) - têm eficácia garantida contra Gram-positivos (incluindo *S. aureus* oxacilina-sensível), Gram-negativos e anaeróbios (incluindo *Bacteroides fragilis*), sendo excelentes drogas para o tratamento de infecções comunitárias polimicrobianas do tipo pneumonia aspirativa, pé diabético infectado, sinusite crônica. Estes agentes são ineficazes contra *P. aeruginosa* e algumas cepas de *Enterobacteriaceae* que produzem beta-lactamases que resistem ao efeito dos inibidores.
- ✓ A outras associações do mercado - **Ticarcilina-Clavulanato** (Timentin®) e **Piperacilina-Tazobactam** (Tazocin®) - têm um espectro ampliado para *P. aeruginosa*, sendo excelentes drogas para o tratamento de infecções nosocomiais, como a pneumonia.

Posologia das Penicilinas	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Penicilinas G <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose intermediária: 8-12 milhões U/dia ▪ Dose alta: 18-24 milhões U/dia – 6 tomadas (4/4horas) ✓ Penicilina V (Pen-ve-Oral®) 250-500mg VO 6/6h (8/8h é aceitável) Obs: 250mg=400.000U ✓ Oxacilina 1-2g IV 4/4h ✓ Ampicilina 1-2g IV 6/6h 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Amoxicilina (Amoxil®, Flemoxon®, Velamox®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 500mg VO 8/8h; 1g IV 8/8h (Velamox®) ▪ 750mg VO 12/12h (Flemoxon®) ✓ Amoxicilina-Clavulanato (Clavulin®) 0,5-1g VO/IV 8/8h ✓ Ampicilina-Sulbactam (Unasyn®) 1,5-3g IV 6/6h ✓ Ticarcilina-Clavulanato (Timentin®) 3,1g IV 6/6h ✓ Piperacilina-Tazobactam (Tazocin®) 4,5 IV 6/6h

Cefalosporinas.

As cefalosporinas podem ser divididas da seguinte forma quanto ao espectro anti-bacteriano:

- **Cefalosporinas de 1ª geração:** são representadas pela **Cefalotina** e **Cefazolina** (formas por via parenteral) e pela **Cefalexina** e **Cefadroxil** (formas por via oral). Esses antibióticos são eficazes contra a maioria dos germes Gram-positivos, incluindo o *S. aureus* oxacilina-sensível, mas são efetivos apenas contra poucos Gram negativos, como algumas cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*. São ineficazes contra *S. aureus* MRSA, *S. pneumoniae* resistente à penicilina, e contra *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Proteus* indol-positivo, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacteroides fragilis*. A cefalotina e a cefazolina são muito utilizados para profilaxia antibiótica per-operatória e podem ser usadas no tratamento de infecções de pele e tecido subcutâneo (neste caso, menos eficazes que as penicilinas).
- **Cefalosporinas de 2ª geração:** essas cefalosporinas possuem um espectro mais ampliado para Gram-negativos, quando comparados às de 1ª geração. São subdivididas em:
 - ✓ Subgrupo com atividade *anti-Haemophilus influenzae*, do qual participa principalmente o **Cefuroxime**. Esta é uma droga de extrema eficácia contra *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *N. gonorrhoeae*, devido à sua estabilidade às beta-lactamases produzidas por estas bactérias. Quando comparadas às cefalosporinas de 1ª geração, podemos dizer que é mais efetiva contra *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*, porém menos efetiva contra o *S. aureus* oxacilina-sensível. É bastante eficaz contra *N. meningitidis*.
 - ✓ Subgrupo com atividade *anti-Bacteroides fragilis*, do qual participa a **Cefoxitina**. Esta é uma droga bastante eficaz contra *Bacteroides fragilis*, mais efetiva do que o cefuroxime contra as enterobactérias, porém, menos efetiva contra *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e os cocos Gram-positivos. Na prática é muito usada como antibiótico profilático para cirurgias abdominais e pélvicas e como opção para o tratamento de infecções por anaeróbios e Gram-negativos (flora mista).

Existem cefalosporinas de 2ª geração por via oral. Os principais exemplos são: **Cefuroxime axetil**, **Cefaclor** e **Cefprozil**. O espectro dessas drogas é semelhante ao do Cefuroxime.

- **Cefalosporinas de 3ª geração:** são caracterizadas pela sua estabilidade às beta-lactamases produzidas pelos germes Gram-negativos entéricos. Em comparação com as cefalosporinas de 1ª e 2ª geração são muito mais ativas contra os Gram-negativos entéricos. Em relação ao espectro anti-Gram-negativo, podemos dividir as cefalosporinas de 3ª geração em:

- ✓ Subgrupo sem atividade anti-*Pseudomonas*: as drogas do primeiro subgrupo são representadas por **Ceftriaxone**, **Cefotaxim** e **Cefodizima**. Têm uma excelente cobertura contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. e *Citrobacter* sp.). Por isso, são drogas utilizadas para o tratamento de pneumonia comunitária, meningite bacteriana e infecções nosocomiais não causadas por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. ou *S. aureus*.
- ✓ Subgrupo com atividade anti-*Pseudomonas*: são representadas por **Ceftazidime** e **Cefoperazona**. A cefoperazona tem a desvantagem de ter perdido a estabilidade contra as beta-lactamases produzidas pelas enterobactérias e portanto o seu uso tem sido abandonado. O ceftazidime tem uma cobertura para *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* e *M. catharralis* comparável ao Ceftriaxone, porém é ineficaz contra a maioria dos germes Gram-positivos, principalmente o *S. aureus* (mesmo as cepas oxacilino-sensíveis).

As cefalosporinas de 3ª geração por via oral são: **Cefixime** e **Cefpodoxime**. Podem ser utilizadas para completar alguns tratamentos iniciados no hospital para infecções nosocomiais por *Enterobacteriaceae*.

- **Cefalosporinas de 4ª geração**: pertencem a este grupo duas drogas: **Cefepime** e **Cefpiroma**. Em sua estrutura química, possuem um amônio quaternário de carga positiva, ligado ao anel cefalosporínico. Isto confere duas propriedades a essas cefalosporinas: (1) passam com facilidade pelas 'porinas' de *P. aeruginosa*, e (2) têm menor afinidade às beta-lactamases cromossomo-codificadas induzíveis produzidas por algumas cepas multi-resistentes de Gram-negativos entéricos. Algumas cepas de *P. aeruginosa* são resistentes ao Ceftazidime, mas não às cefalosporinas de 4ª geração.

Posologia das Cefalosporinas	
1ª Geração <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cefalotina (Keflin®) 1g IV 6/6h ✓ Cefazolina (Kefazol®) 1,5g IV 6/6h ✓ Cefalexina (Keflex®) 0,5-1g VO 6/6h ✓ Cefadroxil (Cefamox®) 0,5-1g VO 12/12h 	3ª Geração <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ceftriaxone (Rocefin®) 2-4g IV 1x/dia (a dose de 4g/dia pode ser dividida em 2 tomadas) ✓ Cefotaxima (Claforam®) 1g IV 8/8h a 2g IV 4/4h ✓ Cefodizima (Timecef®) ✓ Cefixime (Cefnax®) 200-400mg VO 12/12h ✓ Cefpodoxime (Orelox®) 100-200mg VO 12/12h ✓ Ceftazidime (Fortaz®) 1-2g IV 8/8h
2ª Geração <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cefuroxime (Zinacef®) 0,75-1,5g IV 8/8h ✓ Cefuroxime axetil (Zinnat®) 250-500mg VO 12/12h ✓ Cefaclor (Ceclor®) 250-500mg VO 8/8h ✓ Cefprozil (Cefzil®) 250-500mg VO 12/12h ✓ Cefoxitina (Mefoxin®) 1g IV 8/8h a 2g IV 4/4h 	4ª Geração <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cefepime (Maxcef®) 1-2g IV 12/12h ✓ Cefpiroma (Cefrom®) 1-2g IV 12/12h

OBS⁴: Atente a esta importante regra: nenhuma cefalosporina é eficaz contra o *Enterococcus faecalis*.

Carbapenêmicos e Monobactâmicos.

- **Carbapenêmicos**: os antibióticos carbapenêmicos são **Imipenem** e **Meropenem**. Estas drogas são extremamente resistentes à clivagem pelas beta-lactamases das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo os anaeróbios. Além disso, são eficazes contra *Pseudomonas aeruginosa*. Como resumo, podemos listar o espectro do Imipenem e Meropenem:
 - ✓ Gram-positivos, incluindo *S. aureus* oxacilina-sensível e várias cepas de *Enterococcus faecalis*
 - ✓ Gram-negativos, incluindo todos os produtores de beta-lactamase, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* sp.
 - ✓ Anaeróbios, incluindo *Bacteroides fragilis*.

As bactérias resistentes ao Imipenem/Meropenem são basicamente cinco: (1) *S. pneumoniae* com resistência alta à penicilina, (2) *S. aureus* MRSA, (3) *Enterococcus faecium*, (4) *Stenotrophomonas maltophilia*, (5) *Burkholderia cepacia*.

Para evitar o fenômeno da resistência induzida, sempre que o Imipenem ou Meropenem forem prescritos para tratar uma suposta infecção por *P. aeruginosa* é necessário que se associe um outro antibiótico, como por exemplo a Amicacina, visando destruir todas as cepas da bactéria.

- **Monobactâmicos**: o único antibiótico monobactâmico é o **Aztreonam**. Trata-se de um antibiótico beta-lactâmico monocíclico com atividade apenas contra Gram-negativos aeróbicos – um espectro semelhante ao dos aminoglicosídeos. Não é eficaz contra nenhum Gram-positivo ou anaeróbio.

Posologia dos Carbapenêmicos e Monobactâmicos	
Carbapenêmicos <ul style="list-style-type: none"> ✓ Imipenem (Tienam®) 500mg IV 6/6h ✓ Meropenem (Meronem®) 0,5 – 1g IV 8/8h 	Monobactâmicos <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aztreonam (Azactam®) 1g IV 8/8h a 2g IV 6/6h

GLICOPEPTÍDEOS

Os agentes antimicrobianos glicopeptídeos possuem uma estrutura química complexa comum, e seu principal mecanismo de ação consiste na inibição da síntese da parede celular num sítio diferente dos β -lactâmicos. A atividade desse grupo é dirigida principalmente contra as bactérias Gram-positivas.

A **Vancomicina**, por exemplo, é o agente glicopeptídeo indicado para o tratamento de infecções bacterianas Gram-positivas nos pacientes resistentes aos agentes β -lactâmicos (Ex: *S. aureus* resistente à *meticilina* – MRSA e alguns enterococos).

MECANISMO DE AÇÃO

Os glicopeptídeos, representados pela **Vancomicina** e pela **Teicoplanina**, são antibióticos bactericidas que agem se ligando a pontos específicos da cadeia de peptidoglicanas, bloqueando a síntese desta macromolécula (por impedir a adição de novas subunidades ao polímero). Ou seja, sem necessitar da PBP, esses antibióticos são capazes de inibir a síntese da parede bacteriana, levando à morte do micro-organismo. Não tem absolutamente nenhum efeito nos Gram-negativos, por não ultrapassarem a membrana externa dessas bactérias.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

O mecanismo de resistência desta bactéria é a troca de um aminoácido da subunidade peptidoglicana que passa a não mais reconhecer o glicopeptídeo. Este não parece ser o mecanismo de resistência descrita para os estafilococos. Os primeiros a mostrarem este problema foram os coagulase-negativos (*S. epidermidis*).

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Os glicopeptídeos, por não ultrapassarem a membrana externa dos Gram negativos não têm eficácia alguma contra estas bactérias. Em compensação, os germes Gram positivos são naturalmente sensíveis. Os glicopeptídeos são **os únicos antibióticos confiáveis para o tratamento de infecções por *S. aureus* MRSA e por *S. epidermidis*** (coagulase negativo) nosocomial, muito incriminado na infecção de próteses e cateteres.

Infelizmente, surgiram cepas de *S. epidermidis* e *S. aureus* com resistência intermediária - o ***S. aureus* VIRSA**. Para evitar que a resistência a esta bactéria de alta virulência venha a se tornar um grave problema de saúde pública, devemos reservar o uso da Vancomicina apenas para casos selecionados da prática médica. O *S. aureus* VIRSA pode ser combatido com uma nova classe de antibióticos - as Oxazolidinonas, representadas por uma droga chamada Linezolida.

A Vancomicina oral é o antibiótico de segunda linha para o tratamento da diarreia por *Clostridium difficile* (a primeira escolha é o Metronidazol oral).

Posologia dos Glicopeptídeos

- ✓ **Vancomicina** (Vancocina®) 1g IV 12/12h
- ✓ **Teicoplanina** (Targocid®) 6mg/kg IV 12/12h

POLIMIXINA B

A polimixina B, derivada da bactéria do solo *Bacillus polymyxa*, é um antibiótico bactericida que atua como um detergente da membrana plasmática, atuando exclusivamente em germes Gram-negativos. É usado como tratamento típico de lesões cutâneas, oftalmológicas, otite externa etc.

O seu uso parenteral é limitado pela toxicidade (irritabilidade, sonolência ataxia, parestesias, nefrotoxicidade, rubor facial, distúrbios eletrolíticos, parada respiratória etc). Alguns hospitais adotam a polimixina B para tratar infecções graves por Gram-negativos cujo antibiograma mostra sensibilidade apenas a este antimicrobiano.

Posologia da Polimixina B**Dermatologia**

- ✓ Terramicina® com polimixina (Polimixina B + Oxitetraciclina) pomada 15g
- ✓ Predimicin® (Polimixina B + Prednisolona + Benzoc. + Clioquinolol) pomada

Utilizar 2 a 4 vezes ao dia; considerar o uso de curativo oclusivo.

Otologia

- ✓ Otosporin® (Neomicina + Polimixina + Hidrocortisona)
- ✓ Lidosporin® (Polimixina B + Lidocaína)

Pingar 3 gotas no ouvido, 3 a 4 vezes ao dia.

Oftalmologia

- ✓ Terramicina® com polimixina (Polimixina B + Oxitetraciclina)

Usar 1 a 2 gotas em crianças e 2 a 3 gotas em adultos com uma frequência inicial de 4 a 6 vezes por dia até 72 horas de uso e depois, por 2 a 3 vezes ao dia até completar 7 dias ou até ocorrer remissão completa dos sintomas.

MACROLÍDEOS E LINCOSAMIDAS

Os macrolídeos e as lincosamidas são agentes antimicrobianos estruturalmente relacionados que inibem a síntese proteica em nível ribossômico. As drogas que compõem o grupo dos macrolídeos estão estreitamente inter-relacionadas e, com poucas exceções, apenas a Eritromicina precisa passar por testes de sensibilidade antimicrobiana de forma rotineira.

MECANISMO DE AÇÃO

Os Macrolídeos e as Lincosamidas são antibióticos bacteriostáticos (e raramente bactericidas) que agem inibindo a síntese de proteínas do micro-organismo, por se ligar à subunidade 50S do ribossoma bacteriano. A Eritromicina – o primeiro macrolídeo – é produzida pela bactéria *Streptomyces erytherus*; a Lincomicina – a primeira lincosamida – é produzida pela bactéria *Streptomyces lincolnesis*. A Clindamicina é um derivado semi-sintético da lincomicina.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

- **Macrolídeos:** os principais macrolídeos do mercado são: Eritromicina (primeira geração) e Azitromicina e Claritromicina (nova geração).
 - **Eritromicina:** é ativa contra a maioria dos Gram-positivos (*S. pyogenes*, estreptococos do grupo viridians, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *C. diphtheriae*, *C. perfringens*), germes “atípicos” (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*), cocos Gram-negativos (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), o agente da coqueluche (*B. pertussis*), da sífilis (*Treponema pallidum*), etc. A sua eficácia é limitada contra *H. influenzae*, bastante reduzida contra *Enterococcus faecalis* e praticamente inexistente contra *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* e *Acinobacter* sp.
A Eritromicina é muito usada para tratar infecções estreptocócicas, gonocócicas e treponêmicas (sífilis) em pacientes alérgicos à Penicilina. É a droga de escolha para o tratamento de infecções por *Mycoplasma pneumoniae* (por ser 50 vezes mais potente que as tetraciclina), da coqueluche e da angiomatose bacilar.
A Eritromicina é ativa ainda contra a maioria das cepas de *S. aureus* oxacilina-sensível, porém, o seu uso induz uma rápida resistência desta bactéria.
 - **Azitromicina e Claritromicina:** possuem o mesmo espectro da Eritromicina, mas com uma eficácia maior contra certos germes Gram-positivos, como *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *L. pneumophila*. Por outro lado, a Azitromicina é menos eficaz contra Gram-positivos (como o *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* e *S. aureus*) do que a Claritromicina e do que a própria Eritromicina.
A Claritromicina ou a Azitromicina são usadas em associação com o Etambutol para o tratamento da infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* e pacientes com AIDS. A associação **Claritromicina + Amoxicilina + Inibidor de bomba de prótons** tem obtido bons resultados na **erradicação do *Helicobacter pylori* na doença ulcerosa péptica**.
- **Lincosamidas:** as principais lincosamidas do mercado são: Clindamicina e Lincomicina (droga obsoleta). A **Clindamicina** possui uma atividade contra cocos Gram-positivos semelhante ao da Eritromicina, incluindo *S. pyogenes*, estreptococos do grupo viridians, *S. pneumoniae* e *S. aureus*. Entretanto, algumas cepas de *S. aureus* resistentes à eritromicina podem ser sensíveis à Clindamicina.
Ao inibir intensamente a produção de exotoxinas pelo *S. pyogenes*, a Clindamicina possui uma vantagem sobre a Penicilina G no combate às cepas incriminadas na miosite e fascíte necrosante. A Clindamicina também possui atividade contra *Toxoplasma gondii* e *Pneumocystis carinii* e pode ser usada como terapia alternativa para estes agentes nos pacientes alérgicos a sulfas.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- ✓ Os macrolídeos Eritromicina e Azitromicina podem ser usados na gestante, com a preferência pela Eritromicina nas formas não ligadas ao estolato (o tratamento da sífilis na gestante, por exemplo, se faz com o uso de **Estearato de Eritromicina** 500mg 6/6 horas por 14 dias; é importante ressaltar que o Estearato de Eritromicina pode ser prescrito durante a gestação, diferentemente do Enantato de Eritromicina). A **Claritromicina não deve ser usada**, pelo potencial teratogênico e pela falta de estudos.
- ✓ O principal efeito adverso da Eritromicina é a **intolerância gastrointestinal**, decorrente do efeito motilina-símile de um de seus metabólitos. Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal podem ocorrer, sendo mais frequentes em crianças e adolescentes. Um outro efeito descrito é a hepatite colestática.
- ✓ Uma das grandes vantagens da Azitromicina e Claritromicina sobre a Eritromicina é a menor frequência e intensidade dos efeitos adversos gastrointestinais. No entanto, elas também podem estar associadas à hepatite colestática.
- ✓ A Eritromicina venosa (forma não encontrada em nosso meio) pode prolongar o intervalo QT do ECG e desencadear uma arritmia ventricular potencialmente maligna chamada *torsades des pointes*.

- ✓ A Clindamicina é o antibiótico mais associado à ocorrência de **diarreia**, aparecendo numa frequência de até 20% dos pacientes. A colite pseudomembranosa, causada pela toxina do *Clostridium difficile*, pode ser precipitada por uma série de antibióticos, mas a Clindamicina é o principal agente incriminado.

Posologia dos Macrolídeos e Lincosamidas	
Macrolídeos <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eritromicina (Eritromicina®, Eritrex®) 250-500mg VO 6/6h. ✓ Azitromicina (Zitromax®, Clindal AZ ®) 500mg VO no 1º dia, depois 250mg VO/dia do 2º ao 5º dia. ✓ Claritromicina (Klaricid®) 500mg VO/IV 12/12h. 	Lincosamidas <ul style="list-style-type: none"> ✓ Clindamicina (Dalacin®) 150-900mg IV 8/8h ou 150-450mg VO 6/6h.

CLORANFENICOL

O **Cloranfenicol**, produzido a partir da bactéria *Streptomyces venezuelae*, é um antibiótico de amplo espectro, sendo eficaz contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e riquetsias. É indicado, basicamente, nas seguintes situações: infecções por *Haemophilus influenzae* resistente; Meningite, se a penicilina não é eficaz ou não pode ser usada (devido a susceptibilidade alérgica); Conjuntivite bacteriana; Febre tifoide, se ciprofloxacina ou amoxicilina não são eficazes ou não poderem ser usados; Rickettsiose.

MECANISMO DE AÇÃO

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático (e para certos micro-organismos, bactericida) que age inibindo a síntese de proteínas do micro-organismo, por se ligar à subunidade **50S** do ribossoma bacteriano, um mecanismo semelhante (mas diferente do ponto de vista biomolecular) dos macrolídeos e lincosamidas.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

O Cloranfenicol é um antibiótico de amplo espectro para alguns Gram-positivos (*S. pyogenes* e *S. pneumoniae*, mas não *S. aureus*), alguns Gram negativos (*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., mas não *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*) e anaeróbios, incluindo o *Bacteroides fragilis*. É considerado um antibiótico bactericida para os principais agentes causadores de meningite bacteriana (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*), porém foi suplantado pela Ceftriaxone, em vista de sua **toxicidade potencialmente grave**. É uma droga bastante eficaz contra *Salmonella typhi* (agente da febre tifoide), *Rickettsia rickettsi* (agente da febre maculosa) e contra *Bacteroides fragilis*.

Atualmente, está indicado no tratamento da meningite bacteriana em indivíduos alérgicos à penicilina e cefalosporina, na terapia da febre tifoide em populações de baixa renda e na dúvida diagnóstica entre meningococcemia e febre maculosa (rickettsiose).

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- ✓ O cloranfenicol é **contraindicado na gestação**, pela possibilidade de teratogênese.
- ✓ Não pode ser feito na lactação, pelo risco da “**síndrome do bebê cinzento**” em neonatos (distensão abdominal, flacidez, cianose, colapso respiratório e morte).
- ✓ A toxicidade mais temida do cloranfenicol é a aplasia de medula. Existem duas formas de mielotoxicidade pelo cloranfenicol: (1) a mais comum é dose-dependente e transitória, manifestando-se por uma citopenia leve a moderada, com graus variáveis de anemia, neutropenia, trombocitopenia; (2) a segunda é mais rara e idiossincrásica, ocorrendo 1 caso a cada 25.000-40.000 tomadas, porém é irreversível e quase sempre fatal.
- ✓ Como qualquer outro medicamento, deve-se evitar fazer uso deste antibiótico associado a:
 - Fenobarbital - Pode reduzir a concentração plasmática do antibiótico, diminuir seu efeito.
 - Antibióticos - Produz efeito antagônico "in vitro" com penicilina e aminoglicosídeos.
 - Outras drogas como clorpropamida, varfarina e fenitoína - Interferem na biotransformação.

Posologia do Cloranfenicol
✓ Cloranfenicol (Quemacetina®) 50mg/Kg/dia, dividido em 4 tomadas.

TETRACICLINAS

As **Tetraciclina**s são um grupo de antibióticos usados no tratamento das infecções bacterianas, tais como: infecções por *Rickettsias*, *Mycoplasmas* e *Chlamydias*; Brucelose; Cólera; Peste negra (causada por *Yersinia pestis*); Doença de Lyme; Infecções respiratórias; Acne.

MECANISMO DE AÇÃO

As tetraciclina)s são antibióticos bacteriostáticos que agem inibindo a síntese proteica bacteriana, por se ligar na subunidade ribossomal **30S** (tal como os aminoglicosídeos), bloqueando a ligação do aminoacil-RNA transportador no complexo ribossoma-RNA mensageiro.

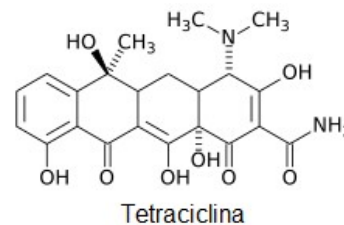
ESPECTRO ANTIBACTERIANO

As principais tetraciclinas do mercado são: **Tetraciclina** e **Oxitetraciclina** (derivados hidrofílicos) e **Doxiciclina** e **Minociclina** (derivados lipofílicos).

As tetraciclinas são ativas contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, podendo ser utilizadas como drogas alternativas (no caso, a Doxiciclina) no tratamento da sinusite e exacerbações da bronquite crônica ou bronquiectasias. Contudo, diversas cepas de *S. pneumoniae* são resistentes às tetraciclinas. Aquelas resistentes à penicilina são ainda mais resistentes às tetraciclinas.

Esses antibióticos são eficazes contra *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* e *Bacteroides fragilis* (ação anaeróbica), porém, são consideradas drogas de segunda linha nessas infecções (no caso da meningite, não devem ser usadas por serem bacteriostáticas).

A doxiciclina é o antibiótico de escolha para o tratamento das rickettsioses (ex.: febre maculosa), infecções por *Chlamydia trachomatis* (uretrite ou cervicite inespecíficas e o tracoma), e uma excelente alternativa aos macrolídeos para infecções por *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (germes causadores de pneumonia 'atípica').



CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

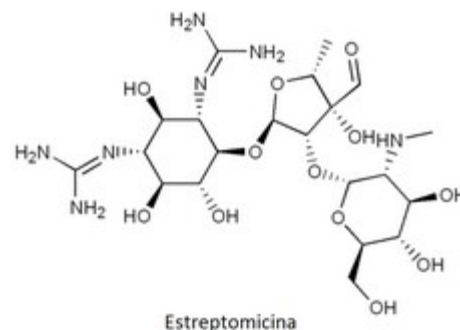
- ✓ As tetraciclinas **não devem ser utilizadas na gestação** pelo risco de toxicidade fetal.
- ✓ A absorção GI da tetraciclina e da oxitetraciclina é reduzida em mais de 50% na presença de alimento, e podem causar náusea, vômitos, diarreia.
- ✓ Pode ocorrer também infecções gastrointestinais devido à aniquilação da flora intestinal normal (cuja bactérias inofensivas competem contra patógenos normalmente, inibindo o seu crescimento) e deficiência de vitamina B devido à destruição da flora que a produz.
- ✓ Nas **crianças até 8 anos**, as **tetraciclinas são contraindicadas**, pois podem causar uma descoloração marrom-amarelada nos dentes, com hipoplasia do esmalte (**enegrecimento de dentes e ossos**, devido à associação com o íon Ca^{2+}) – esta alteração é irreversível

Posologia das Tetraciclinas

- ✓ **Tetraciclina** 250-500mg VO 6/6h.
- ✓ **Tetraciclina + Anfotericina B** (Talsutin® creme vaginal), usar um aplicador cheio ao dia, durante 7 a 10 dias, para casos de vulvovaginites e colpites por *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, etc.
- ✓ **Doxiciclina** (Vibramicina®) 100mg VO/IV 12/12h

AMINOGLICOSÍDEOS

Os **aminoglicosídeos** caracterizam fármacos antimicrobianos compostos de um grupo amino e um grupo glicosídeo. Os medicamentos desta classe são bactericidas, inibidores de síntese proteica das bactérias sensíveis e indicados, basicamente, para as seguintes infecções: septicemia com Gram-negativos; infecções com bactérias Gram-negativas aeróbicas, como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Enterobacter*, particularmente, mas não só, em infecções do intestino; contra *Streptococcus* e *Listeria* concomitantemente com penicilina; usadas secundariamente em infecções por *Mycobacterium*, como na Tuberculose; pouco eficazes e raramente usados contra bactérias Gram-positivas, devido à menor toxicidade de outros antibióticos igualmente eficazes.



MECANISMO DE AÇÃO

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas que agem inibindo a síntese de proteínas do micro-organismo, por se ligar irreversivelmente à subunidade **30S** do ribossoma bacteriano, impedindo a iniciação da síntese peptídica. Incapaz de sintetizar suas próprias proteínas estruturais e enzimáticas, a bactéria morre.

O antibiótico, para atingir o seu sítio de ação, passa pela membrana plasmática através de um **processo dependente de energia e oxigênio**, inibido pela presença de cátions divalentes, anaerobiose e pH baixo. Por este motivo, **os aminoglicosídeos perdem a sua atividade nas secreções pulmonares e coleções purulentas, ambientes de pH ácido e carentes de oxigênio**. A necessidade de O_2 para a sua atividade anti-bacteriana explica a total ineficácia contra bactérias anaeróbicas.

Ao contrário dos beta-lactâmicos e outros antibióticos, os aminoglicosídeos são antibióticos que demonstraram uma relativa estabilidade contra o desenvolvimento de resistência bacteriana, apesar de muitos anos de uso.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Os aminoglicosídeos do mercado são **Gentamicina**, **Tobramicina**, **Amicacina**, **Estreptomicina**, **Neomicina**, **Canamicina**, **Espectinomicina** e **Paramomicina**.

Os aminoglicosídeos são drogas bastante eficazes contra a maioria dos aeróbios Gram-negativos: *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. e *Citrobacter* sp.), *Pseudomonas aeruginosa* e *H. influenza*. São ineficazes contra *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, aneróbios e a maioria dos germes Gram-positivos (o único Gram-positivo moderadamente sensível aos aminoglicosídeos é o *S. aureus* oxacilina-sensível).

O uso clínico dos aminoglicosídeos abrange o tratamento empírico de infecções graves por aeróbios Gram-negativos, geralmente em combinação com outros antibióticos. Os principais exemplos são a sepse, infecções intra-abdominais e algumas infecções do trato respiratório e urinário complicadas. Com o isolamento do germe e seu antibiograma, os aminoglicosídeos eventualmente são suspensos, deixando o tratamento baseado num outro antibiótico menos tóxico.

São também muito usados visando o sinergismo bacteriano com os beta-lactâmicos, contra o *E. fecalis* (endocardite bacteriana subaguda, sepse biliar) e Gram-negativos entéricos (pneumonia nosocomial).

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- ✓ São **contra-indicadas na gestação** devido ao risco de toxicidade fetal.
- ✓ Os aminoglicosídeos estão entre os antibióticos com maior potencial de toxicidade. São basicamente nefrotóxicos e ototóxicos. O tipo de lesão renal induzida por esses antibióticos é a necrose tubular aguda, forma não-oligúrica.
- ✓ O efeito tóxico é dose-dependente e tempo-dependente (aumenta com o uso prolongado), mas tem uma chance maior de ocorrer nos idosos, diabéticos, pacientes hipovolêmicos, desidratados e nefropatas prévios.
- ✓ Um conceito de extrema importância: estudos recentes demonstraram que a toxicidade dos aminoglicosídeos pode ser bastante reduzida quando administramos a dose total diária em apenas uma tomada, sem entretanto comprometer a sua eficácia anti-bacteriana.

Posologia dos Aminoglicosídeos

- ✓ **Gentamicina** 5mg/Kg IV 1x/dia
- ✓ **Amicacina** 15mg/Kg IV 1x/dia
- ✓ **Estreptomicina** 15mg/Kg IM 1x/dia
- ✓ **Tobramicina** 5mg/Kg IV 1x/dia

SULFONAMIDAS + TRIMETOPRIM

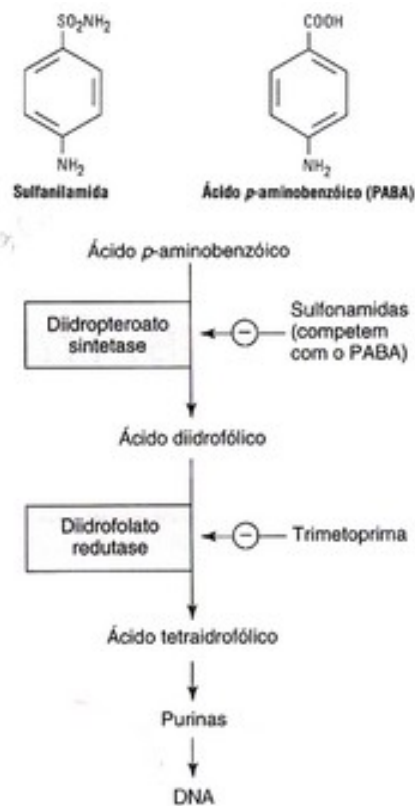
As sulfonamidas, ou *sulfas*, foram os primeiros antimicrobianos utilizados na história da medicina (muito embora, conceitualmente falando, não são consideradas antibióticos, pois sempre foram drogas sintéticas e não produzidas por algum micro-organismo), sendo derivadas da sulfanilamida, uma molécula muito parecida com o **PABA** (ácido para-amino benzoico), um substrato utilizado pelas bactérias na síntese do ácido diidrofolico pela enzima diidropteroato-sintetase. A sulfa ocupa o lugar do PABA no sítio enzimático, promovendo uma inibição competitiva da enzima. Sem ácido diidrofolico, a bactéria não pode se proliferar, já que este serve como um co-fator essencial na síntese de DNA.

O trimetoprim foi sintetizado a primeira vez na década de 50. O seu efeito anti-bacteriano é decorrente da inibição de uma importante enzima do metabolismo do ácido fólico: a tetrahidrofolato-redutase. Apenas no início da década de 70 observou-se que esta droga potencializava o efeito da sulfa. Foi então criada e comercializada, então, a famosa associação entre os dois antibióticos: **sulfametoxazol-trimetoprim**. Enquanto as duas drogas separadas têm efeito apenas bacteriostático, juntas alcançam poder bactericida.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

O espectro antibacteriano do **sulfametoxazol-trimetoprim** (SMZ-TMP) é bastante amplo: a maioria dos Gram-positivos e Gram-negativos são naturalmente sensíveis ao fármaco. Pode ser indicado nas seguintes situações: (1) cistite bacteriana, (2) gastroenterite, (3) infecções respiratórias altas, (4) exacerbações do DPOC e das bronquiectasias.

Certos Gram-negativos são resistentes a todos os beta-lactâmicos (incluindo os carbapenêmicos), porém mantêm a sensibilidade à associação SMZ-TMP. Encontram-se neste grupo as bactérias *Stenotrophomonas maltophilia* e a *Burkholderia cepacia*, o primeiro um agente de importância crescente da pneumonia nosocomial e o segundo encontrado como causa de infecção respiratória em pacientes com fibrose cística.



Os germes tipicamente resistentes a SMZ-TMP são *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *S. pneumoniae* resistente à penicilina e *Campylobacter* sp. O *S. aureus* MRSA tem sensibilidade variável a SMZ-TMP (por esta razão, o uso deste antibiótico em infecções por esta bactéria é controverso na literatura).

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- ✓ A associação SMZ-TMP é contra-indicada de forma relativa no último trimestre da gestação e na lactação, devido ao risco de *kernicterus* para o recém-nato.
- ✓ As sulfas, juntamente aos antiinflamatórios não-esteroidais (como a dipirona e o AAS) e as penicilinas, são um dos medicamentos que mais provocam reações de hipersensibilidade. Os efeitos adversos mais comuns são a hipersensibilidade cutânea (rash eritemato-papular, prurido, síndrome de Stevens-Ionhson) e a intolerância gastrointestinal (náuseas e vômitos). Raramente podem ocorrer reações cutâneas mais graves, como a necrólise epidérmica tóxica e uma dermatite esfoliativa difusa, mais comuns no paciente anti-HIV positivo.
- ✓ Em pacientes com deficiência de G6PD, a sulfa pode precipitar uma anemia hemolítica aguda.
- ✓ Um efeito curioso do trimetoprim em altas doses é a hipercalemia, explicada pela semelhança do antimicrobiano com a molécula de amiloride (um diurético poupador de K). Casos raros de nefrite intersticial aguda e de cristalúria (por cristais de sulfa) foram relatados.

Posologia das Sulfonamidas + Trimetoprim

- ✓ **Sulfametoxazol-trimetoprim** (Bactrim®) 400/80mg
- ✓ **Sulfametoxazol-tremetoprim** (Bactrim® F) 800/160mg 12/12h por 10 a 14 dias

FLUOROQUINOLONAS

As primeiras quinolonas foram utilizadas no início dos anos 60, com a introdução do ácido nalidíxico na prática clínica. No início dos anos 80, com o acréscimo de um átomo de flúor na posição 6 do anel quinolônico, surgiram as fluorquinolonas (principal representante: ciprofloxacina), com aumento do espectro, para os bacilos gram-negativos e boa atividade contra alguns cocos gram-positivos, porém, pouca ou nenhuma ação sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e anaeróbios.

Este foi um dos principais motivos para o desenvolvimento das novas quinolonas: levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina e gemifloxacina. Recentemente, foram descritas alterações nos níveis de glicemia com o uso dessas quinolonas mais associadas com a gatifloxacina, sobretudo em pacientes idosos e diabéticos, motivo pelo qual essa quinolona foi retirada de mercado.

MECANISMO DE AÇÃO

As fluoroquinolonas são drogas bactericidas, derivados semi-sintéticos fluorados do ácido nalidíxico, que agem por inibição direta da síntese do DNA bacteriano. Esta classe de antibióticos age inibindo duas enzimas fundamentais para a replicação do DNA da bactéria - a *DNA girase* e a *topoisomerase IV*.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

As principais quinolonas do mercado são:

- “Antigas” fluoroquinolonas: **Norfloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina e Ciprofloxacina.**
- “Novas” fluoroquinolonas: **Levofloxacina, Gatifloxacina, Moxifloxacina e Trovafloxacina.**

As fluoroquinolonas possuem um excelente espectro contra aeróbios Gram-negativos, como o *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria* sp., *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp.), *Shigella* sp., *Salmonella* sp. e *Pseudomonas aeruginosa*. As “antigas” fluoroquinolonas (Norfloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina e Ciprofloxacina) são consideradas as drogas de escolha para o tratamento da infecção do trato urinário, incluindo a pielonefrite.

Outra indicação comum é a gastroenterite bacteriana. A **Ciprofloxacina é a fluoroquinolona mais eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa***, sendo uma excelente opção para o tratamento de infecções supostamente causadas por este agente.

Em relação aos Gram-positivos, esta classe de antibióticos possui moderada eficácia contra *S. aureus* oxacilina-sensível. No entanto, apenas as “novas” fluoroquinolonas (Levofloxacina, Gatifloxacina e Moxifloxacina) são ativas contra o restante dos cocos Gram-positivos, incluindo o *S. pneumoniae* (“pneumococo”) com alta resistência à penicilina.

OBS⁵: Pela excelente cobertura anti-pneumocócica, anti-hemófilo, anti-moraxela e anti-germes atípicos, as “novas” fluoroquinolonas têm sido chamadas de “**quinolonas respiratórias**”, sendo elas drogas altamente eficazes na pneumonia comunitária grave.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- ✓ Estudos ainda não comprovaram com eficácia a segurança das fluoroquinolonas na gestação.

- ✓ Os efeitos adversos mais comuns das fluoroquinolonas são do aparelho gastrointestinal são náuseas, vômitos e anorexia, ocorrendo em 5 – 15% dos pacientes, são seguidos de sintomas neurológicos (cefaleia, tontura, insônia) e cutâneos (hipersensibilidade)
- ✓ O prolongamento do intervalo QT pode ocorrer e levar a uma arritmia ventricular polimórfica chamada *torsades des pointes*.
- ✓ Em crianças, as fluoroquinolonas devem ser evitadas, se possível, pelo seu provável efeito prejudicial na maturação da cartilagem articular.

Posologia das Fluoroquinolonas

- ✓ **Norfloxacina** (Floxacin®) 400mg VO 12/12h (ITU baixo: 400mg VO 12/12h por 3 a 5 dias)
- ✓ **Ofloxacina** (Floxtat®) 200-400mg VO/IV 12/12h
- ✓ **Ciprofloxacina** (Cipro®) 200-400mg IV 12/12h ou 500mg VO 12/12h (ITU alto: 250-500mg VO 12/12h por 7 a 14 dias)

METRONIDAZOL

O Metronidazol é um antibiótico singular em seu mecanismo de ação. Este mecanismo explica por que apenas as bactérias anaeróbias estritas são sensíveis a este agente.

Ao penetrar no citoplasma bacteriano (o que faz com bastante facilidade), encontra um sistema enzimático de oxi-redução, presente na mitocôndria apenas das bactérias anaeróbias estritas. A molécula de metronidazol passa então para o seu estado reduzido e com isso, permite a entrada de mais e mais moléculas do composto no citoplasma da bactéria. O metronidazol funciona então como um aceptor de elétrons, o que determina a formação de radicais livres altamente tóxicos ao DNA da bactéria. A resistência ao metronidazol entre os anaeróbios é extremamente rara.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

O espectro anti-microbiano do metronidazol é exclusivo dos germes anaeróbios estritos. Os principais exemplos são: *Bacteroides fragilis*, outros *Bacteroides*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium nucleatum* etc. É a droga de escolha por via oral para tratar a colite pseudomembranosa por *C. difficile*.

Além do espectro anaerobicida, o metronidazol é eficaz contra alguns protozoários, como *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas vaginalis*.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- ✓ O metronidazol pode ser utilizado na gestante quando extremamente necessário. A lactação pode ser prejudicada devido ao surgimento de um gosto amargo no leite materno.
- ✓ Efeitos adversos gastrointestinais não são incomuns com o metronidazol. O gosto metálico na boca é característico. Se houver consumo de etanol, o paciente pode “passar mal” devido ao efeito *dissulfiram-símile*.
- ✓ O efeito adverso característico deste antibiótico é a neuropatia periférica, que se manifesta com parestesias das extremidades.

Posologia das Fluoroquinolonas

- ✓ **Metronidazol** (Flagyl®)
 - Convencional: 500mg VO/IV 6/6h ou 8/8h
 - Tratamento do *H. pylori*: 750mg a 1g/dia VO, durante 7 a 14 dias (em associação com outras drogas)
 - Giardíase: 250mg VO, 3 vezes ao dia, durante 5 dias; ou 2g VO, em dose única (para crianças, utiliza-se metade destas doses).

Novos ANTIBIÓTICOS

- **Estreptograminas:** os agentes Quinupristina e Dalfopristina são substâncias pertencentes à família química macrolídeos-lincosamidas-estreptograminas. Esses antibióticos agem em conjunto para inibir a síntese de proteínas ao formar um complexo com a subunidade 50S do ribossoma bacteriano – ação semelhante aos macrolídeos e lincosamidas. Eles são comercializados de forma associada: quinupristina + dalfopristina (Synercid® 7,5mg/kg IV 12/12h). Têm um espectro voltado para os germes Gram-positivos, incluindo o *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente (VRE), outros enterococos resistentes e o *S. aureus* resistente à oxacilina/meticilina (MRSA) e mesmo algumas cepas resistentes à vancomicina (VIRSA).
- **Oxazolidinonas:** os agentes deste grupo (a Linezolida 600mg e a Eperezolida) são substâncias sintéticas que agem inibindo a síntese proteica bacteriana, interferindo na ligação entre as duas subunidades ribossomais. Possuem um excelente espectro de cobertura para germes Gram-positivos, incluindo o *S. aureus* MRSA, *S. aureus* VIRSA, o pneumococo resistente à penicilina e o enterococo VRE.

APÊNDICES

1. Gram positivos	• <i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i> ; <i>S. epidermidis</i>
	• <i>Streptococcus</i>	<i>S. pyogenes</i> ; <i>S. pneumoniae</i>
	• <i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i> ; <i>E. faecium</i>
2. Cocos Gram negativos	• <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i>	<i>N. meningitidis</i> e <i>N. gonorrhoeae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>M. catarrhalis</i>
3. Enterobacterias	• Grupo EKP	<i>E. coli</i> ; <i>Klebsiella</i> ; <i>Proteus</i>
	• Grupo ESP	<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i>
4. <i>Pseudomonas</i>	• <i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5. Anaeróbios	• <i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>

CLASSIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS			
COCOS GRAM POSITIVOS			
Aeróbicos		Anaeróbicos	
<i>Strpto.pyogenes</i> (Grupo A, C, G)	<i>Enterococcus faecium</i>	Peptococos	
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	Peptoestreptococos	
<i>Streptoc.agalactidae</i> (Grupo B)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
COCOS GRAM NEGATIVOS			
Aeróbicos		Anaeróbicos	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Veillonella</i>
BACILOS GRAM POSITIVOS			
Aeróbicos		Anaeróbicos	
<i>Bacillus anthracis</i> *	<i>Diphtheroides</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>C. perfringens</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathide</i>	<i>Clostridium tetani</i>	<i>C. botulinico</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Actinomices</i>	<i>Bifidobactérias</i>
<i>Corinebacterium diphtheriae</i>		<i>Lactobacilos bifidos</i>	
<i>Lactobacilos</i>		<i>Eubactérias e Propionibactérias</i>	
BACILOS GRAM NEGATIVOS ENTÉRICOS			
Aeróbicos		Anaeróbicos	
<i>Acinetobacter</i> (coco-bacilo)	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Bacteroides</i>	
<i>Aeromonas</i>	<i>Morganella</i>	<i>Campylobacter fetus</i>	
<i>Bartonella</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	
<i>Brucella</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Fusobacterias</i>	
<i>Burkholderia</i> (<i>Pseudomonas</i>) <i>malley</i>	<i>Providencia</i>		
<i>Burkholderia</i> (<i>Pseudomonas</i>) <i>pseudomalley</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Calymmatobacterium</i>	<i>Salmonella typhi</i>		
<i>Citrobacter</i>	<i>Salmonella</i> (outras)		
<i>Eikinelia</i>	<i>Serratia</i>		
<i>Enterobacter</i>	<i>Shigella</i>		
<i>Escherichia coli</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> *		
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Streptobacillus moniliformis</i>		
<i>Francisella</i>	<i>Vibrio cholerae</i>		
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Yersinia pestis</i>		
BACILOS GRAM NEGATIVOS NÃO ENTÉRICOS			
Aeróbicos		Anaeróbicos	
<i>Bordetella</i>	<i>Francisella tularensis</i>	<i>Actinobacilus</i>	
<i>Brucella</i>	<i>C. granulomatis</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pasteurella multocida</i>		
ESPIROQUETAS			
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Doença de Lyme)	<i>Leptospira</i>	<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Borrelia recurrentis</i>		<i>Treponema pertenue</i>	
ACTINOMICETOS			
<i>Actinomices israelii</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Rodococcus equi</i>	
BACILOS ÁLCOOL-ÁCIDO RESISTENTES			
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	
<i>Mycobacterium fortuitum/chelonae</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	
Miscelânea			
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Rickettsia</i>	<i>Ehrlichia</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Nocardia</i>	
* <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> era antes conhecida como <i>Pseudomonas maltophilia</i> ou <i>Xantomonas maltophilia</i>			

PRINCIPAIS OPÇÕES DE ANTIMICROBIANOS POR TIPO DE BACTÉRIA		
	PRIMEIRA ESCOLHA	SEGUNDA ESCOLHA
Gram positivos	Penicilinas	Tetraciclina
Cocos Gram negativos	Eritromicina (e outros macrolídeos)	
Espiroquetas		
Estafilococos produtores de penicilinase	Oxacilina (Cloxacilina, Dicloxacilina) Cefalosporinas 1ª geração Gentamicina e Amicacina Vancomicina, Teicoplanina	Rifampicina Lincomicina ou Clindamicina
Bacilos Gram negativos	Gentamicina e outros aminoglicosídeos Ampicilina (Amoxicilina, Epicilina) Cefalosporinas Cloranfenicol, Tiamfenicol	Polimixinas Ciprofloxacina e outras quinolonas Aztreonam e outros monobactâmicos Imipenem, Meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gentamicina, Tobramicina, Amicacina Carbenicilina, Ticarcilina, Ciprofloxacino Cefotazidima, Cefepime	Polimixinas Aztreonam Imipenem, Meropenem, Ertapenem
Anaeróbios	Penicilina (exceto p/ <i>B. fragilis</i>) Metronidazol ou Clindamicina Para cocos Gram positivos anaeróbicos (peptococos e peptoestreptococos) frequentes em infecções anaeróbicas da boca, pele, genital e perfurações esofágicas não usar Metronidazol.	Cefoxitina Cloranfenicol ou Lincomicina
Enterococo	Penicilina G + Gentamicina Ampicilina + Gentamicina Vancomicina, Teicoplanina Para cepas resistentes a vancomicina/teicoplanina a alternativa principal é a linezolida. Nos EUA existem ainda disponíveis a Daptomicina e o Quinopristindalfopristin.	Tetraciclina Cloranfenicol
Anaeróbios cocos Gram positivos	Clindamicina Cloranfenicol	
Micobactérias	Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida ou Etambutol	Cicloerina, Estreptomicina, Etionamida, Sulfonas, Clofazimina, Ciprofloxacina
Clamídias, Riquétsias e Micoplasmas	Tetraciclina Cloranfenicol, Tiamfenicol Eritromicina (e outros macrolídeos)	

ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO PELA BACTÉRIA IDENTIFICADA OU SUSPEITADA		
Microrganismo	Primeira escolha	Outras Alternativas
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	Imipenem/Meropenem, Piperacilina, Aztreonam	SMZ+TMT, Fluorquinolona, Cefalosporinas
<i>Acinetobacter</i>	Imipenem/Meropenem ou [fluorquinolona + (Amicacina ou Cefotazidima)]	Amoxicilina-sulbactam, Amicacina//Gentamicina, SMZ-TMT, Ticarcilina, Piperacilina-sulbactam, (Doxicilina + amicacina)
<i>Actinomyces israelii</i>	Penicilina ou Ampicilina	Doxicilina, Ceftriaxona, Eritromicina, Tetraciclina, Clindamicina
<i>Aeromonas</i>	Fluorquinolona ou SMZ+TMP	Aztreonam, piperacilina, meropenem/ertapenem/imipenem, (Doxicilina+Clindamicina+Rifampicina)
<i>Bacillus Anthracis</i>	Ciprofloxacino ou Levofloxac.	Imipenem/Meropenem
<i>Bacillus cereus, B. subtilis</i>	Vancomicina ou Clindamicina	Clindamicina, Cefoxitina/Cefotetam, Ertapenem/Imipenem/ Meropenem, Amoxicilina-clavulanato, Ticarcilina-clavulanato, Piperacilina-tazobactam, Gatifloxacina/Moxifloxacino
<i>Bacteroides</i>	Metronidazol	Ciprofloxacino, Eritromicina, SMZ+TMT, Gentamicina, Rifampicina
<i>Bartonella henselae</i> (arranhadura gato)	Azitolomicina // Claritromicina	Azitromicina/Claritromicina
<i>Bordetella pertussis</i>	Eritromicina ou SMZ+TMP	Tetraciclina, Ceftriaxona, Azitolomicina, Claritromicina
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doxicilina ou Eritromicina	Eritromicina, Penicilina
<i>Borrelia recurrentis</i>	Doxicilina	SMZ+TMP, Tetraciclina
<i>Branhamella catarrhalis</i>	Amoxicilina+Clavulanato ou Eritromicina+Sulfazoxol	(Doxicilina + Rifampicina), (SMZ-TMP+ Gentamicina), (Tetraciclina+Gentamicina)
<i>Brucella</i>	Doxicilina + (Gentamicina ou Estreptomicina)	Minociclina, Cefotazidima, Cloranfenicol, Imipenem
<i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i>	SMZ+TMP ou Meropenem ou Ciprofloxacino	(Estreptomicina + Cloranfenicol), Imipenem
<i>Burkholderia (Pseudomonas) mallei</i>	Estreptomicina + Tetraciclina	Meropenem, (Cloranfenicol+Doxicilina+SMZ+TMP)
<i>Burkholderia (Pseudom.) pseudomallei</i>	Imipenem ou Cefotazidima	Doxicilina, (Ciprofloxacino+Gentamicina)
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	SMZ+TMP	Gentamicina
<i>Campylobacter fetus</i>	Imipenem/Meropenem	Fluorquinolona, Tetraciclina, Gentamicina, Clindam, Claritromic.
<i>Campylobacter jejuni</i>	Eritromicina, Azitolomicina	Ciprofloxacino, Penicilina G
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Amoxicilina-clavulanato	Ciprofloxacino, Penicilina G
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	Clindam.ou Amoxa-clavulanato	
<i>Chlamydia psittaci</i>	Tetraciclina	Cloranfenicol
<i>Chlamydia trachomatis</i> (tracoma)	Azitromicina ou Doxicilina	Eritromicina, Fluorquinolona, Tetraciclina (tópica e oral)
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Doxicilina	Eritromicina ou Fluorquinolona
<i>Chlamydia trachomatis</i> (pneumonia)	Eritromicina	Sulfonamida
<i>Chlamydia trachomatis</i> (Uretrite-cervicite)	Azitromicina, Doxicilina	Eritromicina; Ofloxacino; Amoxicilina

ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO PELA BACTÉRIA IDENTIFICADA OU SUSPEITADA		
Microorganismo	Primeira escolha	Outras Alternativas
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Eritromicina/Clarithromicina/ Azitromicina, Tetraciclina	Fluorquinolona
<i>Citrobacter freundii</i> , <i>diversus</i> , <i>koseri</i>	Imipenem/Meropenem	Fluorquinolona, Amicacina
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol oral	Vancomicina oral
<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina G + Clindamicina	Doxiciclina, Metronidazol, Imipenem/Meropenem, Cloranfenicol,
<i>Clostridium tetani</i>	Metronidazol ou Penicilina G	Eritromicina, Tetraciclina, Vancomicina, Imipenem/Meropenem
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Eritromicina ou Clindamicina	Penicilina G, Rifampicina, Cefalosporina, Cloranfenicol,
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Vancomicina	Penicilina G + Gentamicina; Eritromicina
<i>Coxiella burnetii</i> (febre Q aguda)	Doxiciclina	Eritromicina ou (Doxiciclina + Hidroxicloroquina)
<i>Coxiella burnetii</i> (febre Q crônica)	(Cipro ou Doxi) + rifampicina	Fluorquinolona + Doxiciclina
<i>Diphtheroides</i>	Penicilina + Aminoglicosídeos, Vancom.	Rifampicina + Penicilina
<i>Ehrlichia</i>	Doxiciclina ou tetraciclina	Cloranfenicol (<i>E. chaffeensis</i>); Rifampicina (<i>E. phagocytophila</i>)
<i>Exkella corrodens</i>	Penic. G ou Ampicilina	Amoxa-clavulanato, SMZ-TMP, Fluorquinolona, Doxiciclina, Cefotaxi- na, Imipenem, Ampicilina-sulbactam
<i>Enterobacter</i>	Imipenem/Meropenem (depende do sítio da infecção)	Gentamicina/Amicacina, SMZ+TMP, Ticarcilina-clavulanato; Ci- profloxacin, Piperacilina ou Mezlocilina, Aztreonam, Cefotaxi- ma/Ceftriaxona/Cefotazidime/Cefepime
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Penicilina G ou Ampicilina	Eritromicina, Cefotazidima, Fluorquinolona, Cloranfenicol
<i>Escherichia coli</i>	Ampicilina associada ou não à Gentamicina (depende do sítio da infecção)	Cefotaxima/ Ceftriaxona/Cefotazidime/Cefepime; Gentamici- na/Amicacina, SMZ+TMP, Ticarcilina+Clavulanato; Fluorquinolona, Piperacilina ou Mezlocilina, Imipenem/Meropenem, Carbenicilina, Cefazolina, Amoxa-clavulanato, Ampicilina-sulbactam, Ticarcilina - clavulanato; Cloranfenicol, Aztreonam, Ciprofloxacina, Tetraciclina
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	Vancomicina	SMZ+TMP, Rifampicina
<i>Francisella tularensis</i> (Tularemia)	Estreptomina, Gentamicina	Tobramicina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina
<i>Fusobacterium</i>	Penicilina Clindamicina	Metronidazol, Cloranfenicol, Cefotaxima, eritromicina
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Metronidazol oral	Clindamicina ou Metronidazol tópico, Clindamicina oral
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Azitromicina, Ceftriaxona	Eritromicina, Ciprofloxacina, SMZ+TMP, Tetraciclina, Cloranfenicol
<i>Haemophilus influenzae</i> (infecções respiratórias)	SMZ + TMP, Amoxiciclina+Clavulanato	Cefuroxime, Cefaclor, Cefotaxima/Ceftriaxona, Cefixima, Eri- tromicina + Sulfisoxazol, Claritromicina, Azitromicina, Tetraciclina, Fluorquinolona, Amoxiciclina, Ampicilina
<i>H. influenzae</i> : meningite, seps, i grave	Ceftriaxona, Cefotaxima	Meropenem, SMZ+TMP, Cloranfenicol, Fluorquinolona
<i>H. influenzae</i> : otite, sinusite ou infecções menos graves	Amoxiciclina-clavulanato ou Cefuroxime/Cefaclor	SMZ+TMP, ampicilina-sulbactam, fluorquinolona
<i>Haemophilus aphrophilus</i>	(Penicilina ou Ampicilina) + genta (Amoxiciclina + Claritromici- na + Omeprazol)	Ceftazidima + Gentamicina
<i>Helicobacter pylori</i>		(Tetraciclina + Claritromicina + Subsalicilato de bismuto) (Amoxiciclina + Metronidazol + Subsalicilato de bismuto)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxima/Ceftriaxona/Cef- tazidime/Cefepime (depende do sítio da infecção)	Imipenem/Meropenem, Amicacina/Gentamicina, Amoxiciclina- clavulanato, Ticarcilina-lavulanato, Ampicilina-sulbactam, Pipe- racilina-tazobactam, Aztreonam, Mezlocilina, SMZ+TMP, outra cefalosporina, Cloranfenicol, Tetraciclina
<i>Klebsiella ozaenae</i>	Fluorquinolona	Rifampicina + SMZ-TMP
<i>Legionella sp</i>	Azitromicina ou Fluorquinolona ou (rifampicina+eritromicina)	Clarithromicina; (Doxiciclina + Rifampicina), SMZ+TMP, Levofloxa- cino/Moxifloxacino
<i>Leptospira</i>	Penicilina	Doxiciclina, Tetraciclina
<i>Leuconostoc</i>	Penicilina G ou Ampicilina	Clindamicina, Eritromicina, Minociclina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina ± Gentamicina	SMZ+TMP, Eritromicina, Cloranfenicol
<i>Leptotrichia buccalis</i>	Penicilina	Clindamicina, Eritromicina, Tetraciclina, Metronidazol
<i>Moraxella morganii</i>	Cefotaxime, Gentamicina	Outra cefalosporina de 3ª, Eritromicina
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	Cefuroxime ou Amoxicili- na+Clavulanato (depende do sítio da infecção)	Cefalosporina 3ª oral, SMZ+TMP; Eritromicina/Clarithromicina// Azitromicina, Tetraciclina, Fluorquinolona
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Clarithromicina/Azitromicina + Etambutol ± Rifampicina	Ciprofloxacina, Amicacina, Rifampicina
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida+Rifampicina +Pirazinamida+Etambutol	Profilaxia: Claritromicina/Azitromicina + Rifampicina (Isoniazida+Rifampicina+Etambutol); (Rifampicina+Etambutol + Estreptomina); Fluorquinolona; Etionamida
<i>Mycobacterium leprae</i>	Dapsona+Rifamp+Clotazim	Minociclina; Ofloxacina; Claritromicina
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Eritromicina, Doxiciclina	Azitromicina, Claritromicina, outra Tetraciclina, Fluorquinolona
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (penicilina resistente)	Ceftriaxona, Cefixime	Ciprofloxacina/Ofloxacina, Cefotaxima, SMZ+TMP, Penicilina G, Espectinomina
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G venosa	Cefotaxime, Ceftriaxona, Cefuroxime, Cloranfenicol, Moxalac- tam, SMZ+TMP, Cloranfenicol, Fluorquinolona
<i>Nocardia asteroides</i>	SMZ+TMP ou Sulfonamida em dose alta ou Minociclina	Amicacina + (Imipenem ou Ceftriaxona ou Cefuroxime)
<i>Nocardia brasiliensis</i>	SMZ+TMP ou sulfonamida em dose alta ou Amoxic-clavulan.	Amicacina + Ceftriaxona
<i>Pasteurella multocida</i>	Penicilina, Ampicilina, Amoxi- ciclina	Doxiciclina, Amoxiciclina-clavulanato, Ampicilina-sulbactam, Ceftriaxona, Ampicilina-amoxiciclina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Cloranfenicol, Clindamicina, Cefalosporina (Cefazolina), Van- comicina
<i>Peptostreptococcus</i>	Penicilina	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Ciprofloxacina ou SMZ-TMP	Amoxiciclina, cefalosporina (1ª, 2ª, 3ª ou 4ª), Imipe- nem/Meropenem, Tetraciclina, aztreonam
<i>Pneumocystis carinii</i>	SMZ+TMP	Trimetoprim, Dapsona+Clindamicina, Primaquina, Pentamidina
<i>Proteus mirabilis</i> (indol -)	Ampicilina, Amoxiciclina ou SMZ-TMP	Praticamente todos antimicrobianos exceto oxacilina
<i>Proteus vulgaris</i> (indol +)	Fluorquinolona ou ceftriaxona	Amicacina, imipenem, meropenem, Ticarcilina-clavulanato, Pi- peracilina-tazobactam, Ampicilina-sulbactam,
<i>Proteus indol + (P. vulgaris; M. morganii; Providencia rogeri)</i>	Cefotaxime/Ceftriaxona/ Cef- tazidime/Cefepime	Imipenem/Meropenem, Gentamicina/Amicacina, Carbenicilina, Ticarcilina, Mezlocilina, Amoxa-clavulanato, Ticarcilina- clavulanato, Piperacilina-tazobactam, Ampicilina-sulbactam, Az- treonam, SMZ+TMP, Fluorquinolona
<i>Providencia stuartii</i>	Cefotaxime/Ceftriaxona/ Cef- tazidime/Cefepime	Imipenem/Meropenem, Ticarcilina-clavulanato, Piperacilina- Tazobactam, Gentamicina/Amicacina, Aztreonam, SMZ+TMP, Fluorquinolona

ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO PELA BACTÉRIA IDENTIFICADA OU SUSPEITADA		
Microrganismo	Primeira escolha	Outras Alternativas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (infecção urinária)	Ciprofloxacino	Levofloxacino, Carbenicilina, Ticarcilina, Piperacilina, Cefotaxima, Cefepime, Imipenem, Meropenem, Aztreonam
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (outras infecções)	Cefotazidime ou Amicacina ou Tobramicina ou Imipenem ou Meropenem ou Ciprofloxacino	Aztreonam, Ticarcilina, Cefepime Infecções graves: usar associações
<i>Pseudomonas malley</i>	Estreptomicina+Tetraciclina	Estreptomicina+Cloranfenicol
<i>Pseudomonas pseudomalley</i> (<i>Burkholderia pseudomalley</i>)	Cefotazidime,	Imipenem, Cloranfenicol; SMZ+TMP; Ceftriaxona/Cefotaxima; Amoxicilina+Clavulanato
<i>Rickettsia</i>	Doxiciclina, Cloranfenicol	Fluorquinolona, claritromicina, azitromicina (varia c/ a espécie)
<i>Rhodococcus equi</i>	Associar dois entre: Imipenem, Amicacina, eritromicina, vancomicina, rifampicina	Ciprofloxacino, SMZ-TMP, tetraciclina, clindamicina, (vancomicina é eficaz in-vitro mas ineficaz contra as formas intracelulares)
<i>Salmonella typhi</i> (febre tifóide)	Ceftriaxona, fluorquinolona	Cloranfenicol, amoxicilina, SMZ+TMP, Azitromicina
<i>Salmonella</i> (outras)	Cefotaxima/Ceftriaxona ou Ampicilina/Amoxicilina	SMZ+TMP e Cloranfenicol, Fluorquinolona
<i>Serratia</i>	Ceftriaxona/Cefotazidime ou Imipenem/Meropenem /Ertapenem ou Fluorquinolona	Aztreonam, gentamicina, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam
<i>Shigella</i>	Fluorquinolona, azitromicina	SMZ+TMP, Ampicilina, Cefotriaxona
<i>Spirillum minus</i> (mordida de rato)	Penicilina	Estreptomicina, Tetraciclina
<i>S. aureus</i> , oxacilina resistente	Vancomicina ou Teicoplanina	Linezolida, Quinopristin, Tetraciclina, Fluorquinolona, SMZ+TMP, (Importados: Daptomicina, Dalbavancina)
<i>S. epidermidis</i> oxacilina resistente	Vancomicina ± rifampicina	Rifampicina + (SMZ+TMP ou fluorquinolona)
<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , oxacilina sensível	Oxacilina	Cefazolina/Cefalotina, Clindamicina, Vancomicina, Amoxa-clavulanato, Ticarcilina-clavulanato, Piperacilina-tazobactam, Ampicilina-sulbactam, Imipenem, Meropenem, Fluorquinolonas
<i>S.aureus</i> resistente comunitário	SMZ+TMP ou Doxiciclina ou Minociclina	Casos graves: Vancomicina ou Teicoplanina, (Importados: Daptomicina, Dalbavancina)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (ITU)	SMZ+TMP ou Fluorquinolona ou Nitrofurantoína	Cefalosporina oral
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (ITU)	Oxacilina ou Penicilina G	Cefalotina, vancomicina, teicoplanina
<i>Stenotrophomonas (Xantomonas) maltophilia</i>	SMZ+TMP ou Ticarcilina-clavulanato	(Aztreonam + Ticarcilina-clavulanato), Minociclina, (Fluorquinolona+ ticarcilina-clavulanato), (SMZ-TMP+ Ticarcilina-clavulan.)
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Penicilina	Estreptomicina, Tetraciclina
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B)	Penicilina, Ampicilina	(Associar com Gentamicina no caso de meningite), Cefalosporina (Cefazolina), Vancomicina, Eritromicina
<i>Streptococci</i> (anaeróbios)	Penicilina	Clindamicina, Metronidazol
<i>Streptococcus faecalis</i> (Enterococci)	Vancomicina + gentamicina/amicacina	Ampicilina+Gentamicina, Vancomicina+Gentamicina, Linezolida Infecção urinária não complicada: ampicilina ou amoxicilina
<i>Streptococcus faecium</i> (Enterococci)	Penicilina G ou ampicilina + gentamicina/amicacina	Vancomicina + Imipenem/Meropenem, Linezolida Infecção urinária não complicada: ampicilina ou amoxicilina
<i>Streptococcus bovis</i>	Penicilina	Cefalosporina de 1ª geração, vancomicina
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensível	Penicilina, ampicilina ou amoxicilina	Cefalotina/cefalexina/cefadroxil, Cloranfenicol, Eritromicina/azitromicina/claritromicina, Vancomicina, Clindamicina, Fluorquinolona, Meropenem/imipenem, SMZ+TMP, tetraciclina
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistência intermediária	Penicilina ou ampicilina (dose alta), Cefalospor. 3ª	Meningite: Penicilina, Ceftriaxona, Cefotaxima Penicilina G em altas doses, Clindamicina, Cloranfenicol, SMZ+TMP, rifampicina, amoxicilina+clavulanato, imipenem, cefpodoxima
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistência alta	Vancomicina + Ceftriaxona/Cefotaxima	Linezolida, Meropenem/imipenem, Quinupristin
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupo A, C, G: β-hemolítico)	Penicilina, amoxicilina, (todos os β-lactâmicos)	Eritromicina, Cefalosporina de 1ª geração, cloranfenicol, clindamicina, cefalosporina, claritromicina, azitromicina, vancomicina
<i>Streptococcus viridans</i> (α-hemolítico)	Penicilina associada ou não à gentamicina	Cefalosporina de 1ª geração, vancomicina
<i>Treponema pallidum</i>	Penicilina	Tetraciclina, Eritromicina, Ceftriaxona, Aztreonam, Claritromicina
<i>Treponema pertenue</i>	Penicilina	Tetraciclina
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Eritromicina	Tetraciclina, Claritromicina/Azitromicina, Ofloxacino
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina, Fluorquinolona	SMZ+TMP, Tetraciclina, Cloranfenicol
<i>Yersinia enterocolitica</i>	SMZ+TMP ou fluorquinolona	Gentamicina/Amicacina, Cefotaxima, Cloranfenicol
<i>Yersinia pestis</i>	Estreptomicina+Tetraciclina	Cloranfenicol, Gentamicina, SMZ+TMP, Ciprofloxacino

Essa tabela é apenas uma referência: nem todas as drogas listadas serão eficazes e drogas não listadas podem ser adequadas. As bactérias listadas em **letras vermelhas** são mais frequentemente resistentes e é prudente se basear nos resultados das culturas.

PADRONIZAÇÃO EM ANTIBIOTICOTERAPIA

- ✓ Utilizar as recomendações da tabela a seguir apenas como tratamento empírico inicial. Culturas de todos os sítios possíveis são imprescindíveis, pois o resultado do antibiograma é que definirá o esquema definitivo e específico do tratamento.
- ✓ Na ausência de resposta ao tratamento empírico inicial, são sugeridos esquemas de segunda escolha. Contudo, nestas situações, é aconselhável solicitar parecer ao médico infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) para discussão do caso.
- ✓ Algumas síndromes clínicas, como endocardite, meningite, pneumonia, osteomielite e sepse requerem avaliação de diversas variáveis para escolha da antibioticoterapia empírica inicial, devendo, portanto, receber consultoria da CCIH tão logo quanto possível.
- ✓ Intervenção cirúrgica é necessária em muitas síndromes infecciosas, não sendo a antibioticoterapia suficiente.
- ✓ Antes e durante o uso, avaliar, conforme a necessidade, a função renal e hepática, e realizar os ajustes das doses conforme as orientações do fabricante.
- ✓ As doses são as descritas no texto. Quando as doses forem diferentes do usual, estarão explicitadas na tabela. Exceto quando indicado, a via de administração dos esquemas aqui listados é endovenosa.
- ✓ O tratamento iniciado por via parenteral devido à gravidade do quadro pode ser substituído por antibiótico via oral com o mesmo espectro de ação, quando o estado do paciente permitir um tratamento ambulatorial.

Sítio anatômico	1ª Escolha	2ª Escolha	Duração do tratamento
DST			
Cancro mole	Doxicilina ou Tetraciclina ou Eritromicina	Azitromicina 1g VO ou Ceftriaxona 250mg IM	1ª escolha: 7 a 10 dias Alternativas: dose única.
Gonorreia	Ampicilina 3,5g ou Amoxicilina 3g (ambos VO e precedidos por Probenecide 1g VO)	Ceftriaxona 250mg IM ou Ciprofloxacina 500mg VO ou Azitromicina 1g VO	Dose única
Donovanose (granuloma inguinal)	Doxicilina ou Tetraciclina ou eritromicina		2 a 4 semanas
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina ou Tetraciclina ou Eritromicina	Azitromicina 1g VO	1ª escolha: 3 a 4 semanas. Alternativa: dose única; repetir com 10 dias.
Uretrite/cervicite não-gonocócica	Doxiciclina ou Tetraciclina ou eritromicina	Azitromicina 1g VO	1ª escolha: 7 a 10 dias Alternativa: dose única.
Sífilis			
✓ Recente (primária, secundária ou latente)	- Penicilina benzatina 2.400.000 UI de 7/7 dias	-Tetraciclina ou Eritromicina ou Doxiciclina (todos VO)	- Penicilina: dose única (primária) ou duas doses (secundária e latente) Alternativas: 15 dias.
✓ Tardia	- Penicilina benzatina 2.400.000 UI de 7/7 dias	-Tetraciclina ou Eritromicina ou Doxiciclina (todos VO)	- Penicilina: 3 semanas Alternativas: 30 dias
✓ Neurosífilis	- Penicilina G cristalina	- Ceftriaxona	- 14 dias
Sífilis congênita			
✓ LCR normal	Penicilina cristalina 100.000 U/kg/dia EV dividido em 2 ou 3 vezes ou Penicilina G procaína 50 mil UI/kg IM 1x ao dia		7 a 10 dias 10 a 14 dias
✓ LCR anormal	Penicilina G cristalina 150.000 U/kg/dia EV em 2 ou 3 vezes		14 dias
Endocardite			
✓ Valva nativa	Penicilina (ou ampicilina) + Oxacilina (ou cefalotina) + Gentamicina	Vancomicina + Gentamicina	4 semanas (5 semanas para o aminoglicosídeo)
✓ Valva proteica	Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina	Vancomicina + Gentamicina + Cefalosporina de 3ª geração	Mínimo: 6 semanas (aminoglicosídeo por 2 semanas)

Sítio anatômico	1ª Escolha	2ª Escolha	Duração do tratamento
Infeções odontogênicas			
	Clindamicina ou Cloranfenicol (EV/VO)	Amoxicilina+clavulanato ou Ampicilina+sulbactam (EV/VO)	7 a 10 dias.
Mama			
Mastite pós-parto (com ou sem abscesso)	Oxacilina ou Cefalotina	Clindamicina	10 dias
Abscesso não puerperal	Cefalotina	Clindamicina	10 dias
Ossos e articulações			
Osteomielite ✓ RN ✓ Crianças ≤ 5 anos ✓ Crianças > 5 anos e adultos	Oxacilina + gentamicina Oxacilina + ceftriaxona Oxacilina ou cefalotina	Vancomicina + Cefotaxima Vancomicina + ceftriaxona Vancomicina	Mínimo: 3 semanas Mínimo: 3 semanas Mínimo: 3 semanas
Artrite séptica ✓ RN ✓ Crianças ✓ Adultos ✓ Gonocócica ✓ Próteses ✓ Usuários de drogas EV ✓ Imunodeprimidos, diabéticos, doenças debilitantes, pacientes com artrite reumatoide	Cefalotina + ampicilina Cefalotina + gentamicina Cefalotina + gentamicina Ceftriaxona Vancomicina + ampicilina Ceftazidima + oxacilina Oxacilina + ceftriaxona	Vancomicina + ceftriaxona Vancomicina + ceftriaxona Vancomicina + ceftriaxona Ciprofloxacina + oxacilina Oxacilina + ciprofloxacina	Mínimo: 3 semanas Mínimo: 3 semanas Mínimo: 3 semanas 7 a 10 dias 4 a 6 semanas Mínimo: 3 semanas Mínimo: 3 semanas
Ouvido			
Otite média aguda	Amoxicilina ou SMZ+TMP (ambos VO)	Amoxicilina+clavulanato, Cefaclor, Cefixima, Flouroquinolona, claritromicina, azitromicina (todos VO)	5 a 10 dias
Mastoidite aguda comunitária	Amoxicilina ou SMZ+TMP (ambos VO)		10 dias
Mastoidite aguda hospitalar	Ceftriaxona ou cefotaxima	Ciprofloxacina ou Amoxicilina+clavulanato ou Ampicilina+sulbactam	10 dias
Pele e partes moles			
Impetigo	Penicilina benzatina IM ou eritromicina VO ou Cefalexina VO		Dose única 10 dias
Furúnculo	SMZ+TMP VO	Cefalexina ou cefadroxil VO	14 dias
Celulite e erisipela ✓ Casos leves ✓ Casos graves	Penicilina procaína IM, Eritromicina VO, Amoxicilina VO, Cefalexina VO Penicilina G cristalina ou Oxacilina	Cefaclor, Cefadroxil, Claritromicina, Azitromicina Vancomicina	10 dias 14 dias
Fasciíte necrotizante (gangrena gasosa)	Oxacilina ou Cefalotina	Vancomicina	10 a 14 dias
Pé diabético	Clindamicina + gentamicina	Clindamicina + Ceftriaxona	10 a 14 dias

Sítio anatômico	1ª Escolha	2ª Escolha	Duração do tratamento
Pneumonias comunitárias			
Tratamento ambulatorial			
✓ RN até os 3 meses	(ver tratamento hospitalar)		
✓ > 5 anos	Penicilina G procaína IM ou Amoxicilina VO ou SMZ+TMP VO ou Eritromicina VO	Amoxicilina+clavulanato ou Cefaclor ou Cefixima ou Flouroquinolona ou Claritromicina ou Azitromicina (todos VO)	10 dias
✓ Adultos até 60 anos	Penicilina procaína IM ou Amoxicilina VO ou SMZ+TMP VO	Amoxicilina+clavulanato ou Cefaclor ou Cefixima ou Flouroquinolona ou Claritromicina ou Azitromicina (todos VO)	7 a 14 dias
✓ > 60 anos ou com comorbidades (ICC, diabetes, DPOC, insuficiência renal ou hepática)	Eritromicina VO ou SMZ+TMP VO ou Amoxicilina VO	Amoxicilina+clavulanato ou Cefaclor ou Cefixima ou Flouroquinolona ou Claritromicina ou Azitromicina (todos VO)	14 dias
Tratamento hospitalar			
✓ RN	Ampicilina + amicacina	Vancomicina + cefotaxima	10 a 14 dias
✓ 28 dias a 5 anos	Oxacilina + cloranfenicol	Cefotaxima ou Ceftriaxona	10 a 14 dias
✓ > 5 anos	Penicilina cristalina ou Ampicilina	Cefotaxima ou Ceftriaxona	10 a 14 dias
✓ Adultos	Penicilina cristalina ou Ampicilina ou cefalotina	Ceftriaxona + eritromicina VO	10 a 14 dias
Pneumonias nosocomiais			
	Associação de dois destes: Amicacina, Ceftazidima, Ciprofloxacina.		14 a 21 dias
Pneumonia aspirativa com ou sem abscesso pulmonar			
	Penicilina G cristalina	Clindamicina	14 dias
Sepse			
✓ RN (1 a 4 semanas)	Ampicilina+amicacina	Vancomicina+cefotaxima	10 a 14 dias
✓ Criança	Cefotaxima ou ceftriaxona	Amoxicilina+clavulanato ou Ampicilina+sulbactam	10 a 14 dias
✓ Adultos	Oxacilina + gentamicina + metronidazol	Amoxicilina+clavulanato ou Ampicilina+sulbactam ou Vancomicina+amicacina (ou ciprofloxacina ou ceftriaxona)	10 a 14 dias
✓ Esplenectomizados	Cefotaxima ou ceftriaxona	Amoxicilina+clavulanato	10 a 14 dias
SNC			
Abscesso cerebral			
✓ Primário ou por contiguidade	Penicilina G + Metronidazol	Ceftriaxona ou Cefotaxima + metronidazol	4 semanas
✓ Pós-cirúrgico ou pós-traumático	Oxacilina + Ceftriaxona ou cefotaxima	Vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima	4 semanas

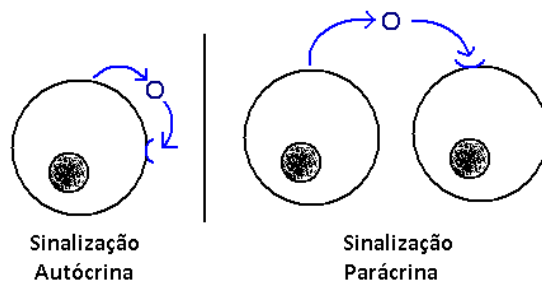
Sítio anatômico	1ª Escolha	2ª Escolha	Duração do tratamento
SNC			
Meningite ✓ RN	Ampicilina + gentamicina	Ampicilina + Cefotaxima ou Ceftriaxona ou Amicacina	14 a 21 dias
✓ Crianças (1 a 3 anos)	Ampicilina + Cefotaxima ou Ceftriaxona		7 a 14 dias
✓ Crianças (3 meses a 5 anos)	Ampicilina + Cloranfenicol	Ceftriaxona ou Cefotaxima	7 a 14 dias
✓ > 5 anos	Penicilina ou ampicilina	Ceftriaxona ou cefotaxima	7 a 14 dias
✓ Pós-cirúrgica ou pós-traumática	Oxacilina	Vancomicina + Ceftazidima	21 a 28 dias
✓ Pacientes com derivação	Oxacilina + Ceftriaxona	Vancomicina + Ceftriaxona	21 a 28 dias
✓ Imunodeprimidos, etilistas, otite média crônica	Ceftriaxona ou Ceftaxima	Vancomicina + Ceftazidima	21 dias
Trato digestivo			
Diarreia forma disentérica	SMZ+TMP VO/EV	Fluorquinolona VO/EV	3 a 5 dias
Peritonite	Gentamicina + metronidazol	Ceftriaxona ou ciprofloxacina + metronidazol	14 dias
Abscesso hepático	Metronidazol + amicacina	Metronidazol + Ceftriaxona ou Ciprofloxacina	14 dias
Colangite, Colecistite, Sepse biliar	Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol	Ceftriaxona + Metronidazol ou Ampicilina+sulbactam (em monoterapia)	14 dias
Trato reprodutor feminino			
Amnionite / aborto séptico	Ampicilina (2g de 6/6h) + Cloranfenicol (ou Clindamicina)	Amoxicilina+clavulanato ou Cefotaxima (2g de 6/6h) ou Imipenem+cilastatina	10 a 14 dias
Endometrite / tromboflebite pélvica supurativa	Ampicilina (2g de 6/6h) + Cloranfenicol (ou metronidazol ou Clindamicina)	Amoxicilina+clavulanato (monoterapia) ou Cefotaxima (2g de 6/6h em monoterapia) ou Clindamicina + Ceftriaxona	10 a 14 dias
Doença inflamatória pélvica ✓ Tratamento ambulatorial	Ampicilina 3,5g VO (ou Penicilina procaína 4,8 milhões de UI IM, ambos em dose única, antecidos por Probenecide 1g VO) + Doxiciclina	Ceftriaxona 250mg IM em dose única + Doxiciclina VO	10 a 14 dias
✓ Tratamento hospitalar	Penicilina G até melhora clínica seguida por Amoxicilina ou Ampicilina VO até completar o tratamento	Clindamicina + gentamicina até 48h após melhora, seguido de Doxiciclina para completar o tratamento	10 a 14 dias
Trato reprodutor masculino			
Prostatite aguda ✓ < 35 anos	Ceftriaxona 250mg IM + Tetraciclina	Ciprofloxacina 500mg VO	Dose única 14 dias
✓ >35 anos	Ciprofloxacina VO/EV	Amoxicilina+clavulanato	10 a 14 dias

Sítio anatômico	1ª Escolha	2ª Escolha	Duração do tratamento
Trato reprodutor masculino			
Prostatite crônica	SMZ+TMP VO	Ciprofloxacina 500mg VO	Ciprofloxacina: 4 semanas SMZ+TMP: 1 a 3 meses
Trato urinário			
Cistite	Norfloxacina VO	Ciprofloxacina	3 dias
Pielonefrite			
✓ Tratamento ambulatorial	Ciprofloxacina	Levofloxacina	14 dias
✓ Tratamento hospitalar	Gentamicina	Ciprofloxacina	
Vias aéreas superiores			
Faringite exsudativa	Penicilina benzatina IM ou Amoxicilina VO ou Eritromicina VO		Dose única 10 dias
Angina de Vincent	Clindamicina ou cloranfenicol	Amoxicilina+clavulanato ou Ampicilina+sulbactam	7 a 14 dias
Epiglottite	Cloranfenicol ou SMZ+TMP	Amoxicilina+clavulanato ou Ampicilina+sulbactam ou Ceftriaxona	7 a 14 dias
Sinusite	Amoxicilina ou SMZ+TMP (ambos VO)	Amoxicilina+clavulanato ou Cefaclor ou Claritromicina ou fluorquinolona ou Azitromicina (todos VO)	14 dias
Exacerbação de bronquite crônica	SMZ+TMP ou doxiciclina ou eritromicina (todos VO)	Amoxicilina+clavulanato ou Cefaclor ou Cefixima ou Fluorquinolona ou Azitromicina (todos VO)	7 a 10 dias

AUTACOIDES: HISTAMINA E ANTI-HISTAMÍNICOS

(Professora Katy Lísias)

Autacoides (*autos* = “próprio”; *akos* = “agente medicinal” ou “remédio”) ou **hormônios locais** são substâncias produzidas no próprio organismo e que exercem sua ação principal no próprio local onde são liberadas. As secreções em nível celular desses autacoides podem acontecer de forma *autócrina* (agindo na mesma célula em que foi produzida) ou *parácrina* (agindo em células vizinhas à produtora do autacoide). São essas duas formas de sinalização celular que caracterizam a ação de um autacoide e devem ser diferenciados da *sinalização sináptica* e da *endócrina*.



OBS: A sinalização intermediada por neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares representa uma **sinalização sináptica** por meio de **neurotransmissores**, o que não representa uma sinalização parácrina, e muito menos classificar neurotransmissores como autacoides. Outro tipo de sinalização que não caracteriza um mecanismo autócrino ou parácrino é a **sinalização endócrina**, em que **hormônios** produzidos por um tipo de células partem via circulação sistêmica para agir em um grupo celular distante de onde foram produzidos. Portanto, para caracterizar um autacoide, não podemos classificá-lo como neurônio ou como hormônio endócrino.

CLASSIFICAÇÃO

- **Histamina:** além de funcionar como autacoide, é encontrada ainda na forma de neurotransmissor liberado por neurônios histaminérgicos em algumas regiões do cérebro relacionadas com o estado de vigília, termorregulação, etc. Pode ser produzida por células mastocitárias e não-mastocitárias.
- **Angiotensina:** autacoide produzido a partir da conversão do angiotensinogênio (produzido pelo fígado) por meio da *renina*, formando angiotensina I. Esta é convertida em angiotensina II (por meio da ação da *enzima conversora de angiotensina* - ECA), sendo ela a responsável por aumentar a pressão sanguínea do indivíduo ao estimular a vasoconstrição dos vasos.
- **Óxido nítrico (NO):** principal fator relaxante produzido pelo endotélio, agindo sobre a camada muscular lisa dos vasos.
- **Eicosanoides:** Prostaglandinas, prostaciclina (substâncias vasodilatadoras, que aumentam a permeabilidade celular), Tromboxanos A₂ e Leucotrienos (substâncias quimiotáticas).

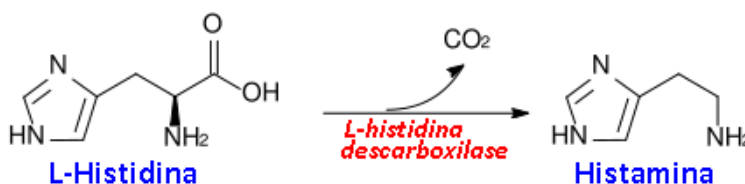
HISTAMINA

A **histamina** (fórmula química: C₅H₉N₃) é uma amina biogênica encontrada na maioria dos tecidos orgânicos envolvida em processos bioquímicos de respostas imunológicas, tendo a função de desempenhar função reguladora fisiológica intestinal, além de atuar como neurotransmissor. Ela é produzida a partir da descarboxilação do aminoácido histidina, por ação da enzima *L-histidina descarboxilase*.

A histamina é uma substância de aspecto cristalino, incolor, solúvel em água, com ação vasodilatadora e constritora de músculos lisos. Ela age em receptores H₁, H₂, H₃ e H₄ centrais e periféricos.

SÍNTESE E METABOLISMO

Histamina, uma amina hidrofílica e vasoativa, origina-se da descarboxilação do aminoácido histidina, devidamente catalizada pela enzima *L-histidina descarboxilase*. Uma vez formada, a histamina é armazenada ou rapidamente inativada. Porventura, a histamina depositada nas sinapses é decomposta pela enzima acetaldéido dehidrogenase.



É precisamente a deficiência desta enzima que desencadeia (ou “dispara”) a reação alérgica decorrente do acúmulo de histamina nas sinapses. A histamina é, então, decomposta por histamina-N-metiltransferase e diamina oxidase. Efetivamente, algumas formas de disfunções alimentares, especificamente as chamadas “intoxicações alimentares” devem-se à conversão de histidina em histamina em alimentos deteriorados, como, por exemplo, peixes.

ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO DA HISTAMINA

Quando produzida, seja por células mastocitárias ou não-mastocitárias, a histamina permanece presa à célula produtora em determinadas proteínas, sendo armazenada em grânulos da célula. E esta ligação entre a proteína e a histamina pode ser revertida por determinadas substâncias para que este autacoide seja então liberado. Esta liberação pode se dar de forma *imunológica*, *química* ou *mecânica*.

- ✓ Na forma de liberação mais comum – a liberação imunológica – a secreção de histamina é secundária a uma clivagem da ligação histamina-proteína intracelular, mediada por uma reação imunológica entre uma imunoglobulina (como o IgE) e seu receptor celular (FcεRI). Esse tipo de liberação também necessita de energia e de cálcio. Uma descarga sistêmica e disseminada de histamina gera um quadro de hipersensibilidade caracterizada por choque anafilático. A histamina endógena também pode desempenhar um papel importante numa variedade de respostas inflamatórias e imunes.
- ✓ Na via química de liberação de histamina, a ligação da histamina com as proteínas que a mantêm dentro dos grânulos é quebrada por ação direta de fármacos ácidos como antibióticos (Penicilinas, Cefalosporinas e Sulfonamidas) ou básicos como anestésicos (Morfina), causando a secreção de histamina e um possível choque anafilático.
- ✓ A via de liberação mecânica da histamina pode ser desencadeada pelo rompimento da membrana das células secretoras de histamina secundário a um trauma, por exemplo. Estas células podem estar localizadas na pele, causando edema, prurido e ruborização.

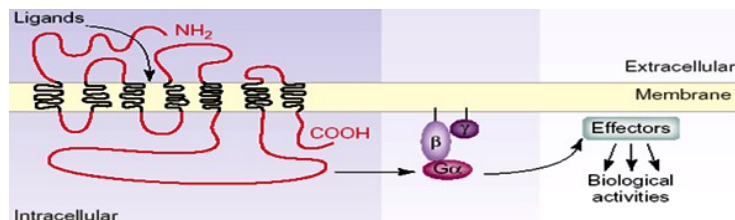
OBS²: Em casos de liberação de histamina na via imunológica, para debelar o quadro de choque anafilático, são utilizados fármacos como Adrenalina (para promover antagonismo fisiológico), Anti-histamínicos (que bloqueiam a ação dos receptores de histamina) e Corticoides (supressão das moléculas estimulantes que promovem a secreção de histamina via liberação imunológica – os anticorpos). Quando utilizadas em conjunto, essas drogas agem de maneira sinérgica, facilitando a cura deste quadro patológico.

A histamina está presente na maioria dos tecidos, sendo encontrada em altas concentrações no pulmão e na pele; e em concentrações bastante elevadas no trato gastrointestinal (TGI). Em nível celular, a histamina é facilmente encontrada armazenada em grânulos de células mastocitárias como os mastócitos (presentes nos tecidos) e os basófilos (presentes no sangue); ou células não-mastocitárias, como os histaminócitos (presentes no estômago).

MECANISMO DE AÇÃO DA HISTAMINA

A histamina age em um grupo de **receptores metabotrópicos** (proteínas que atravessam sete vezes a membrana plasmática e estão acoplados a uma proteína G) enumerados da seguinte maneira:

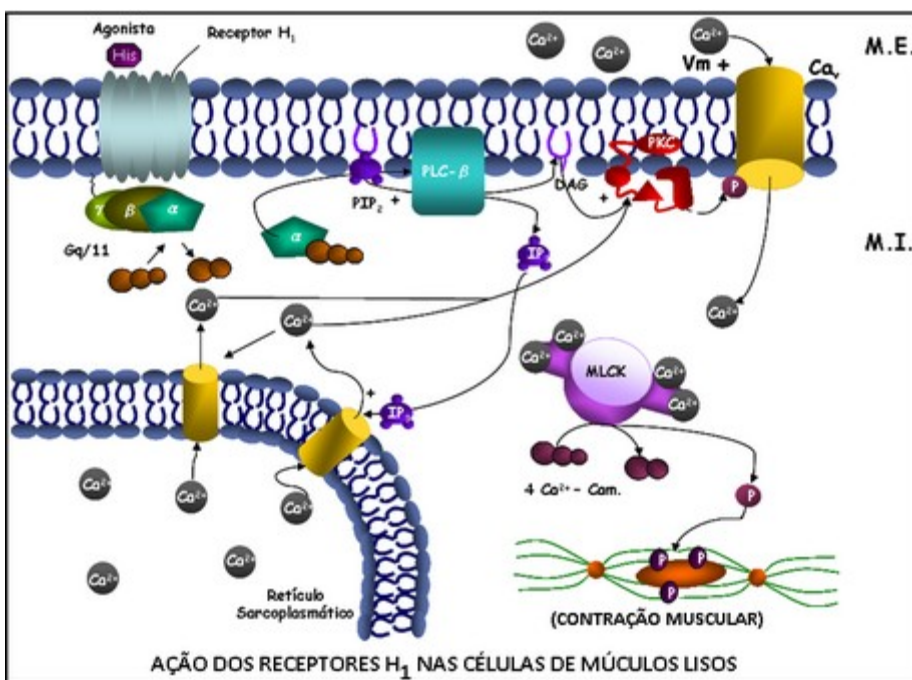
- **H₁ G_{q/11}:** o receptor H₁, quando ativado, promove uma mudança conformacional na proteína G_{q/11} que se encontra acoplada a ele. Estas alterações representam a via da Fosfolipase C (PLC) (Yamashita et al., 1991). É encontrada principalmente nos músculos lisos, seja vascular ou não-vascular.
- **H₂ G_s:** quando o receptor H₂ é ativado, promove uma mudança conformacional na proteína G_s que, por sua vez, ativa a via da Adenilato Ciclase, aumentando os níveis de AMP_c dentro da célula (Del Valle et al., 1997).
- **H₃ G_{i/o}:** H₃ é um receptor pré-sináptico acoplado à proteína G inibitória. Quando ativado, inibe a via de ativação da Adenilato Ciclase (Lovenberg et al., 1999).
- **H₄ G_{i/o}:** o receptor H₄ é um receptor pré-sináptico acoplado à proteína G_{i/o} inibitória recém descoberta. Quando ativado, inibe a via de ativação da Adenilato Ciclase (Oda et al., 2000; Nguyen et al., 2001).



1. **Receptores H₁ da Musculatura Lisa (íleo, brônquios, bronquíolos, útero e, em menor concentração, na musculatura lisa dos vasos):** presença de **receptores H₁** que promovem a contração muscular por intermédio da via de transdução de sinal da PLC. Quando a histamina se liga aos receptores H₁ liberada pelas células mastocitárias, a proteína G_{q/11} é ativada e sofre uma mudança conformacional, de forma que a sua subunidade α se desloca até ativar uma proteína de membrana: a **fosfolipase Cβ (PLC-β)**. Esta é responsável por quebrar fosfolípidos de membrana como o *fosfatidil inositol bifosfato* (PIP₂) em duas moléculas distintas: trifosfato inositol (IP₃, região polar do PIP₂) e diacil glicerol (DAG, região apolar do PIP₂ que permanece na membrana). Ambos os produtos apresentam funções de extrema importância dentro da célula:

- ✓ O IP_3 , funcionando como segundo mensageiro, aumentando a concentração intracelular de cálcio ao ativar seus receptores presentes na membrana do retículo endoplasmático liso, organela responsável por armazenar este íon e liberá-lo ao citoplasma quando interage, justamente, com o IP_3 . Esta excreção de cálcio no citosol é o principal evento para a contração celular.
- ✓ O DAG, por sua vez, ativa uma proteína quinase C (PKC) que, assim como toda quinase, fosforila e promove o aumento da atividade catalítica da fosfolipase-A2, enzima periférica da face interna da membrana que fosforila e ativa canais para a passagem de Cálcio do meio externo. Além disso, a PKC fosforila enzimas que clivam fosfolípidos de membrana e dá início a cascata do ácido araquidônico.

OBS³: Para o advento da contração muscular das células musculares lisas é necessário um aumento citoplasmático de cálcio que, como vimos, é promovido pelos segundos mensageiros da via da PLC: o IP_3 (secreção de cálcio via REL) e o DAG (influxo de cálcio do meio externo). Como sabemos, para que haja contração muscular, o sarcômero tem que encolher, de modo que os filamentos de actina e miosina interajam entre si. Este evento é possível quando a cabeça da miosina se liga a um determinado ponto da actina. No músculo liso, a responsável por fosforilar e ativar a cabeça da miosina é a MLCK (quinase da cabeça leve da miosina) ativada pelo complexo cálcio-calmodulina. Uma vez a cabeça da miosina estando fosforilada, a interação miosina-actina torna-se possível e o encurtamento do sarcômero acontece.

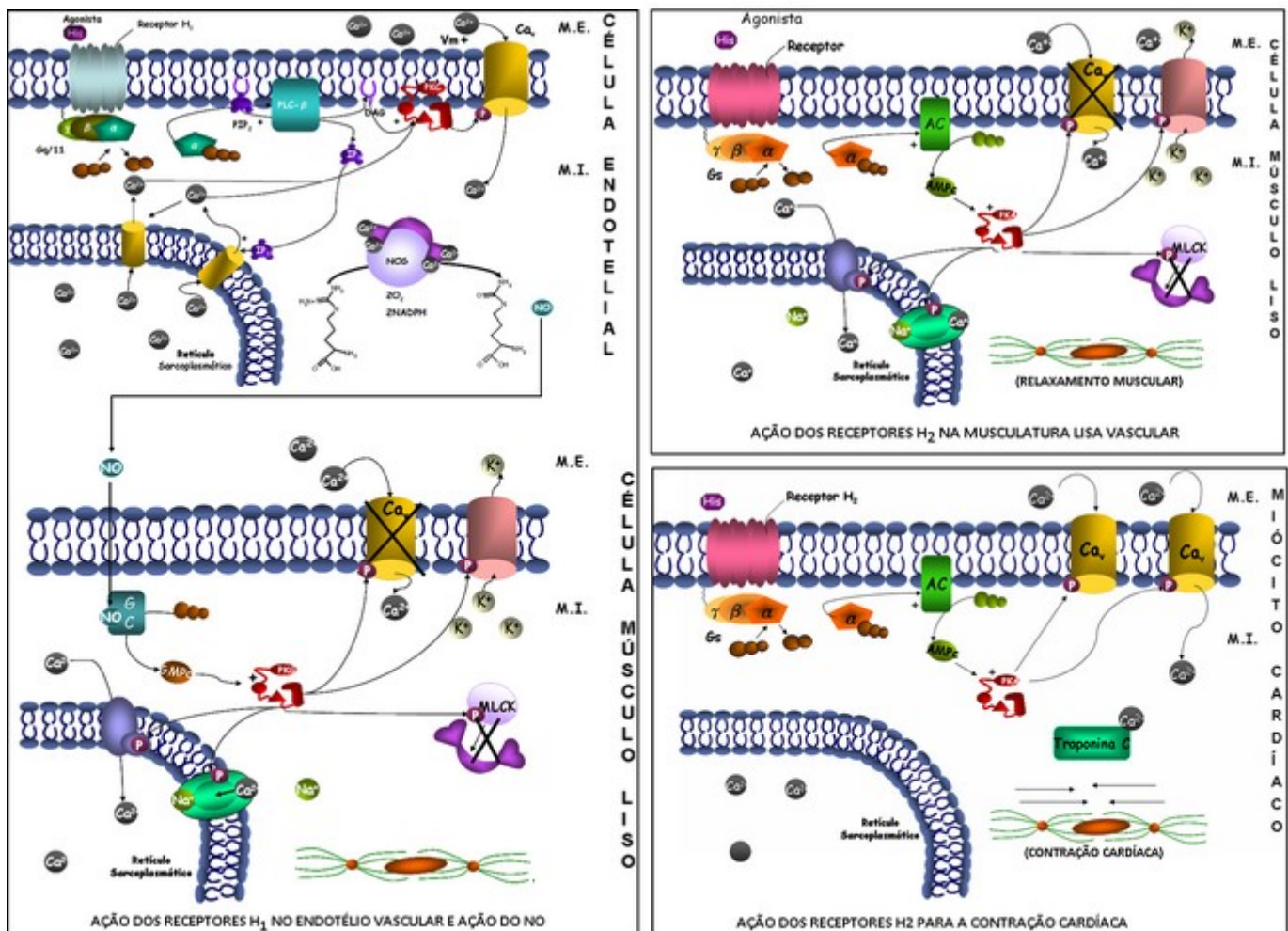


OBS⁴: Tanto no músculo esquelético quanto no cardíaco, o cálcio apresenta uma proteína citoplasmática de ligação denominada troponina C, presente nos filamentos de actina que, uma vez ligada ao cálcio, expõe o sítio de ligação na actina para a cabeça da miosina. Entretanto, no músculo liso, a proteína responsável por se ligar ao cálcio é a **calmodulina**, formando o **complexo cálcio-calmodulina**. É este complexo que ativa a MLCK, responsável por fosforilar a cabeça da miosina no músculo liso.

OBS⁵: É importante tomar conhecimento que, no músculo esquelético, a cabeça da miosina apresenta auto-capacidade ATPásica, ou seja: ela mesma realiza a ação que a MLCK desempenha no músculo liso.

- 2. Receptores H_1 do Endotélio Vascular:** a camada endotelial que reveste os vasos internamente apresenta **receptores H_1** que, quando ativados, promovem a dilatação dos vasos por liberação de **óxido nítrico**. Quando os basófilos presentes na circulação sistêmica liberam histamina, os primeiros receptores histamínicos dos vasos a sofrerem ação da histamina são os receptores H_1 do endotélio, por ser a primeira camada em contato com o sangue. Com isso, há toda aquela sequência de transdução do sinal da via da PLC, culminando na formação do complexo cálcio-calmodulina. No endotélio, entretanto, este complexo não é responsável por chegar à camada muscular e realizar o encurtamento do sarcômero por meio do mecanismo que já conhecemos (ver OBS³). O complexo cálcio-calmodulina, quando formado via ativação dos receptores H_1 do endotélio, ativa a enzima **sintase do óxido nítrico** citoplasmática, formando o NO, o principal fator de relaxamento derivado do endotélio. Portanto, quando a histamina ativa receptores H_1 na camada endotelial, a produção de NO é ativada. Então, este NO produzido na camada endotelial flui em direção à camada muscular, ativa sua via de transdução de sinal por meio da *via da ciclase de guanilil* (promovendo a produção de GMPc, responsável por inibir os canais de cálcio e a MLCK), promovendo eventos citoplasmáticos que resultam no relaxamento muscular e, consequentemente, em vasodilatação. Este é o principal fator que leva à hipovolemia característica dos choques anafiláticos.

3. **Receptores H_2 da Musculatura Lisa Vascular:** caso a histamina consiga, porventura, atravessar a camada endotelial, ela pode ativar receptores H_2 da camada muscular lisa vascular e, após promover uma mudança conformacional da proteína G_s e deslocar a sua subunidade α , iniciar a **via de transdução da ciclase de adenilil (AC)**, culminado no aumento citoplasmático dos níveis de **AMPc**. Isso faz com que uma proteína quinase A (PKA, que ativa os canais de cálcio) seja ativada e promova eventos celulares que resultam no relaxamento dos vasos. O sinergismo que ocorre com a ativação dos receptores H_1 dos vasos e H_2 da musculatura vascular é um importante fator para os fenômenos de hipovolemia e queda da pressão arterial que caracterizam o choque anafilático intermediado por liberação de histamina (ver OBS⁶)
4. **Receptores H_2 no Coração:** quando a histamina esta chega ao coração, ativa os receptores H_2 cardíacos, promovendo um aumento da frequência (cronotropismo) e força de contração (inotropismo) cardíaca. Quando os receptores H_2 cardíacos são ativados, ocorre uma mudança conformacional na proteína G_s que se encontram ligados a eles, de modo que a subunidade α desta proteína ativa a **via de transdução da ciclase de adenilil**. Por esta via, a adenilil ciclase é ativada e aumenta os níveis de AMPc citoplasmáticos. Este estimula a entrada de cálcio extracelular no citoplasma que, ao formar o complexo **cálcio-troponina C**, promove o encurtamento do sarcômero muscular, aumentando não só a frequência cardíaca, mas também, a força de contração do coração.

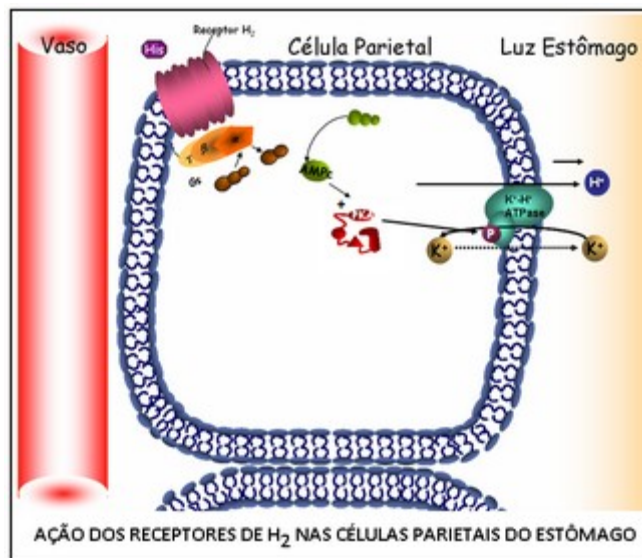


OBS⁶: A relação da ativação dos H_2 vasculares (que promove o relaxamento vascular) e a fisiopatogênese do choque anafilático já foi explicada. O que pode ainda não estar claro é o a relação da ativação dos H_2 cardíacos e o choque, uma vez que, ativando estes receptores, a pressão arterial tenderia a subir devido ao aumento do débito cardíaco, o que não caracteriza o quadro do choque anafilático. A explicação para o fato de que ambos receptores H_2 são ativados durante o choque (tanto os cardíacos como os vasculares) reside na existência dos receptores H_1 do endotélio: sabendo que a **pressão arterial** é o produto entre a **resistência periférica total** (força que o sangue exerce sobre a parede dos vasos, representada na pressão arterial diastólica) e o **débito cardíaco** (quantidade de sangue ejetado na aorta a cada minuto, representado na pressão arterial sistólica) – ou seja: $PA = RPT \times DC$ – explicaremos o advento do choque lembrando

que todos os receptores de histamina tendem a ser ativados. Por este motivo, a diminuição da RPT interfere de forma mais expressiva para a diminuição da PA, uma vez que os vasos apresentam receptores H_1 e H_2 e ambos promovem vasodilatação. Os receptores H_2 do coração, mesmo ativados, não são capazes de aumentar a pressão arterial no advento do choque anafilático.

Choque Anafilático $\rightarrow \downarrow PA = \downarrow \downarrow RPT (H_1 + H_2 \text{ vascular}) \times \uparrow DC (H_2 \text{ cardíaco})$

5. Receptores H_2 nas células parietais gástricas: a principal localização dos receptores H_2 é nas células parietais secretoras de HCl do estômago. No TGI, além do aumento dos movimentos peristálticos, a histamina, ao ativar os receptores H_2 presentes nas células parietais do estômago, estimula o aumento da liberação de secreção gástrica. As células não-mastocitárias secretoras de histamina do estômago, chamadas de histaminócitos (células enterocromafins) estão presentes no fundo do estômago. Estas células, quando são estimuladas por fatores parassimpáticos ou endócrinos (gastrina), liberam histamina que age nas células parietais do corpo do estômago. Ao serem ativados, os receptores H_2 promovem uma mudança conformacional na proteína G_s que aumenta os níveis de AMPc dentro das células parietais. O AMPc ativa uma PKA capaz de fosforilar e ativar a bomba de prótons $K^+/H^+-ATPase$, que aumenta os níveis de H^+ na luz do estômago. Descargas exageradas de histamina podem gerar gastrites e úlceras na mucosa gástrica por este mecanismo.



6. Receptores de histamina na pele: durante uma descarga de histamina que acometa a pele, o indivíduo pode apresentar sinais de prurido e eritema. O prurido é explicado pela irritação e estimulação das terminações nervosas sensitivas na região da liberação. O eritema, ou seja, a vermelhidão da pele, é explicado pela dilatação vascular que acontece nos vasos da região estimulada. A pele, como um todo, sofre ação da urticária secundária a liberação de histamina. Entretanto, regiões específicas do corpo – como os olhos, lábios, orelhas, palmas das mãos e planta dos pés – sofrem mais com os efeitos das reações alérgicas. Isso ocorre porque a quantidade de células produtoras de histamina nessas regiões é maior, predispondo uma maior liberação de histamina nessas regiões em particular.

OBS⁷: O Betazol é um fármaco análogo à histamina não-seletivo que deve ter seu uso bastante restrito, uma vez que, da mesma forma que a histamina, pode interagir e ativar qualquer um dos receptores deste autacoide, podendo causar efeitos sistêmicos diversos que podem não ser interessantes para qualquer que seja a indicação de seu uso. Portanto, análogos de histamina praticamente não são utilizados na clínica, apenas anti-histamínicos.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Viu-se que a liberação de histamina no organismo, em geral, causa diversos efeitos como taquicardia, vasodilatação, queda da pressão arterial, broncoconstrição (dificuldades respiratórias), aumento dos movimentos peristálticos (diarreias), enjôos, vômitos, aumento da secreção gástrica, formação de urticárias na pele, edema, choque anafilático, manifestações alérgicas (como na rinite, conjuntivite alérgica, gripe com coriza, reações de hipersensibilidade), etc.

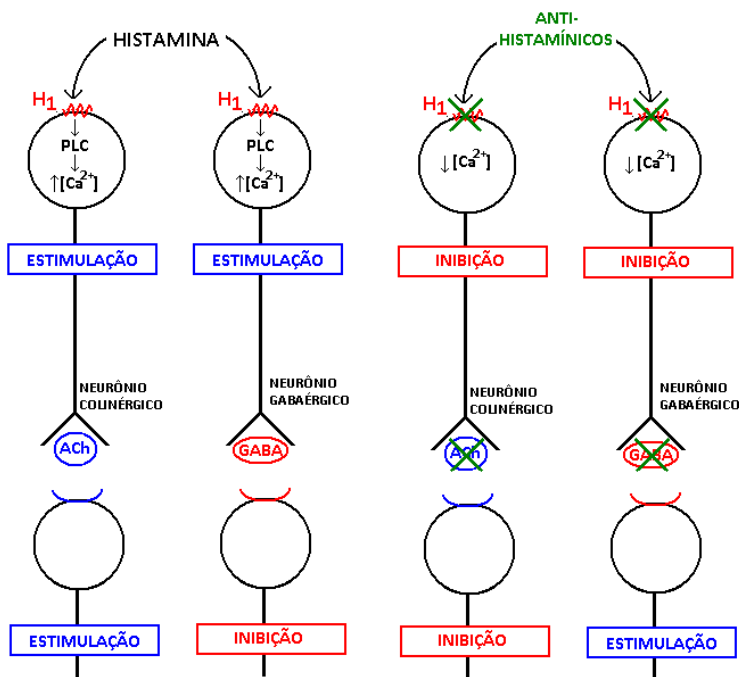
Os **anti-histamínicos** são substâncias antagonistas dos receptores metabotrópicos de histamina administrados no intuito de conter efeitos da liberação exagerada de histamina, responsável por todos estes eventos indesejáveis. Os principais representantes desta classe são divididos em grupos, a depender do receptor histaminérgico no qual eles agem:

- **Antagonistas H_1 :** na clínica, convencionou-se que os receptores H_1 são relacionados com reações inflamatórias e alérgicas. Seus antagonistas agem no intuito de bloquear estas reações. Existem dois tipos de antagonistas H_1 :
 - Antagonistas de 1ª geração: apresentam efeitos sedativos fortes. Ex: **Mepiramina** (Alergitanil®), **Difenidramina** (Dramin®), **Prometazina** (Phenergan®), **Ciclizina** (Marezine®), **Clorfeniramina** (Cimegripe®), **Hidroxizina** (Hixizine®).
 - Antagonistas de 2ª geração: apresentam efeitos sedativos fracos e são mais caros. Ex: **Cetirizina** (Zyrtec®), **Desloratadina** (Desalex®), **Loratadina** (Claritin®), **Fexofenadina** (Allegra®).

- **Antagonistas H_2 :** convencionou-se que estes receptores estão principalmente relacionados com a secreção gástrica. Seus antagonistas agem no intuito de diminuir esta secreção, podendo ser úteis no tratamento de gastrites e úlceras pépticas. Os fármacos mais utilizados são **Cimetidina**, **Ranitidina** e **Famotidina**. Bloqueando os receptores H_2 das células parietais do estômago, reduz-se a secreção de H^+ para a luz do estômago, reduzindo a agressão do ácido clorídrico à mucosa gástrica.
- **Antagonistas H_3 :** os receptores H_3 estão principalmente localizados no SNC inibe liberação do neurotransmissor.
- **Antagonistas H_4 :** esses receptores foram recém-descobertos no intestino delgado, e seus antagonistas ainda estão em fase de ensaios (*in vitro/in vivo*).

OBS⁸: A histamina, quanto a sua ação neurotransmissora, é classificada como um neurotransmissor excitatório. Entretanto, sua ação pode ser **estimulatória** (quando ela age sobre neurônios excitatórios, como os colinérgicos) ou **inibitória** (quando ela age sobre neurônios inibitórios, ou gabaérgicos). Contudo, em ambos os tipos de neurônio, o receptor histamínico é do tipo H_1 e sofre ação direta dos antagonistas H_1 de primeira geração. Portanto, se houver o bloqueio de neurônios excitatórios, o efeito final será a sedação; mas se houver o efeito de neurônios inibitórios, o efeito final será a agitação.

OBS⁹: Os antagonistas H_1 de primeira geração são caracterizados pelos seus efeitos sedativos e por diminuir a coordenação motora nos adultos. Inclusive, psiquiatras utilizam anti-histamínicos H_1 de primeira geração para tratar a insônia de pacientes depressivos para não prescrever benzodiazepínicos. Contudo, quando administrados em crianças, acontece efeito contrário. Este fato é explicado da seguinte maneira: estudos mostraram que, independente da dose, há pacientes em que os anti-histamínicos apresentam maior tropismo por neurônios inibitórios (o que acontece com alguns adultos e a maioria das crianças), resultando em um efeito final estimulatório.



DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS

(Professora Katy Lísias)

Os anti-hipertensivos são drogas utilizadas na clínica médica para tratar o aumento da pressão arterial e realizar o controle dos mecanismos fisiológicos que contribuem para este aumento. Como sabemos, a pressão arterial é resultado do produto entre o *débito cardíaco* (volume de sangue ejetado do coração por minuto = frequência cardíaca x volume sistólico) e a *resistência periférica normal* (força que o sangue exerce sobre a parede dos vasos). Desta relação, temos:

$$\text{Pressão Arterial} = \text{Débito Cardíaco} \times \text{Resistência Periférica Total}$$

O débito cardíaco, por sua vez, é influenciado pela frequência cardíaca e pelo volume de ejeção sistólica. Além disso, segundo a Lei de Frank-Starling, o coração, em condições normais, é capaz de se adaptar ao volume de sangue que a ele chega, sem que haja acúmulo de sangue nos demais vasos.

As drogas anti-hipertensivas (DAH) podem agir nos dois parâmetros cardiovasculares: vasos e coração. Quanto maior for a contração vascular ou o débito cardíaco, maior será a pressão arterial. A ação sobre esses fatores (ou seja, diminuir o tônus vascular, causando o relaxamento vascular, ou diminuindo o débito cardíaco) caracteriza o principal mecanismo de ação das DAH.

Classificação diagnóstica de hipertensão arterial do adulto		
Pressão arterial Sistólica	Pressão arterial Diastólica	Classificação
130/139	85/89	Normal limitrofe
140/159	90/99	Hipertensão leve
160/179	100/109	Hipertensão moderada
+ ou = 180	+ ou = 110	Hipertensão grave

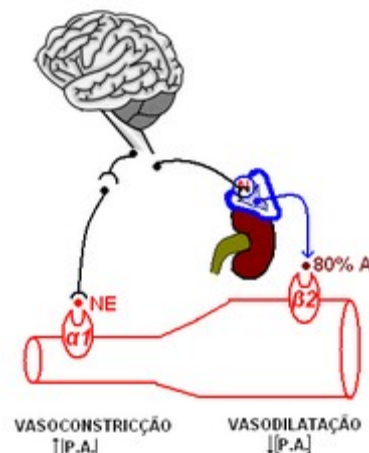
OBS¹: Quanto à etiologia, a hipertensão pode ser classificada como **essencial (primária)** ou **adquirida (secundária)**. A hipertensão primária (que acomete 90% dos pacientes) é aquela cuja etiologia é desconhecida, sendo, por muitas vezes, atribuídos fatores genéticos, ingestão excessiva de sal, obesidade, estresse ou uso de bebidas alcoólicas. A hipertensão secundária (10% dos pacientes, sendo eles, a maioria, crianças e jovens), por sua vez, apresenta fatores conhecidos e de diagnóstico objetivo, sendo associadas, geralmente, a doenças renais (glomerulonefrites, insuficiência renal), doenças endócrinas (doença de Cushing, acromegalia), doenças vasculares (coarctação da aorta, estenose da artéria renal), toxemia gravídica, medicamentos (anticoncepcionais e corticoides), etc. As medidas farmacológicas abordadas neste capítulo visam o controle da hipertensão arterial primária.

CONTROLE AUTÔNOMO DA PRESSÃO ARTERIAL

Para entender a ação de certas drogas que agem regulando a pressão arterial, é necessário relembrar o tipo de inervação autonômica sobre o coração e os vasos. O **coração** recebe inervação simpática via **receptores β_1** , determinando um aumento cronotropismo e inotropismo positivo (aumento da velocidade e da força de contração), enquanto que recebe inervação parassimpática via **receptores M2**, a qual diminui ambos.

Os **vasos sanguíneos** recebem inervação simpática direta via **receptores α_1** (que determinam vasoconstrição a partir de sua maior afinidade com a noradrenalina) e **β_2** (que determinam vasodilatação a partir de sua maior afinidade com a adrenalina secretada pelas células cromafins da adrenal). Os receptores β_2 estão localizados principalmente nos vasos que suprem a musculatura esquelética. Há ainda a influência do **fator de relaxamento derivado de endotélio (FRED)**, substância produzida pelo endotélio com função de realizar o relaxamento da musculatura lisa dos vasos. O FRED é representado pelo próprio óxido nítrico (**NO**), originado da conversão da citrulina em arginina (pela enzima NO sintase), que difunde para a musculatura lisa dos vasos e estimula a ativação de guanilato ciclase, o qual converte GTP em GMPc, responsável pelo relaxamento muscular do vaso e a consequente vasodilatação (pois em grandes concentrações, interfere na liberação de Ca^{2+} para o citoplasma de células musculares). O mecanismo é o seguinte: a ACh estimula receptores muscarínicos presentes no endotélio, o que faz com que a enzima NO sintase converta citrulina em arginina + NO, sendo este o próprio FRED. O NO se difunde para a musculatura vascular e ativa uma guanilato cilase, a qual converte GTP em GMPc, sendo este o real responsável pelo relaxamento.

Além de agir sobre o débito cardíaco e o calibre vascular, temos ainda o controle da diurese por meio do hipotálamo e sistema endócrino, e sistema renina-angiotensina-aldosterona, evidenciando o controle renal da pressão arterial.



CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS (DAH)

Como qualquer doença crônica e incurável, ao ser diagnosticada, a hipertensão deve ser tratada/controlada ao longo do resto da vida do paciente. Por esta razão, é cada vez mais necessário a descoberta de novas drogas e o desenvolvimento de terapias alternativas.

Devido ao uso crônico destas drogas, acontece que alguns pacientes, mesmo com o uso regular e contínuo de uma mesma DAH, observa sua pressão voltar a subir após algum tempo de tratamento. Na realidade da clínica médica, deve haver um revezamento ou um rodízio entre os demais fármacos para evitar a **dessensibilização** (ou taquifilaxia) dos receptores deste fármaco. Por esta razão, há um grande número de classes de anti-hipertensivos, sendo as principais classes as seguintes:

1. Vasodilatadores diretos;
2. Antagonistas de canais de Ca^{2+} ;
3. Diuréticos;
4. Inibidores da ECA;
5. Antagonista do receptor AT_1 ;
6. Antagonista dos receptores α - adrenérgicos;
7. β -bloqueadores;
8. Simpatolíticos de ação central.

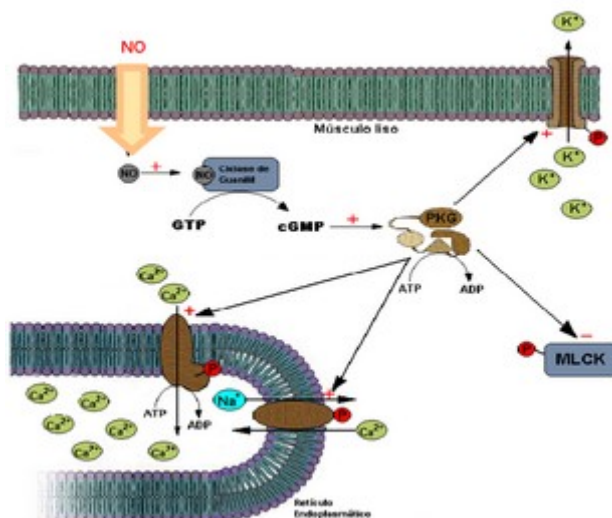
VASODILATADORES DE AÇÃO DIRETA

Os fármacos anti-hipertensivos classificados como vasodilatadores de ação direta podem ser dos seguintes tipos: ativadores (ou abridores) dos canais de K^+ , hidralazinas e nitratos orgânicos.

- **Ativadores dos canais de K^+ :** são fármacos capazes de ativar os canais de potássio presentes em uma célula. Como se sabe, as funções principais dos canais de K^+ são: (1) modular a abertura dos Ca_v ; (2) relaxam músculo liso vascular por produzirem hiperpolarização das membranas e consequente fechamento dos Ca_v . Estes canais de cálcio apresentam uma sequência de aminoácidos capazes de detectar a polaridade da membrana celular naquele momento: se a membrana torna-se positiva (despolarizada), os canais de abrem; quando a membrana torna-se negativa (polarizada), os canais se fecham.
 - Uma vez abertos, os canais de K^+ garantem a saída de potássio da célula, a qual sofrerá com uma redução drástica na concentração de prótons intracelulares, passando para um estado de hiperpolarização. Devido a esta hiperpolarização, os canais de cálcio volt-dependentes (Ca_v) sofrem um fechamento, impedindo a entrada de cálcio para dentro da célula, diminuindo as concentrações deste íons dentro da célula. Se isso ocorrer em uma célula de músculo liso, o relaxamento e a dilatação vascular são promovidos. Ao diminuir a resistência vascular, estes fármacos são capazes de diminuir a pressão arterial.
 - Estas drogas podem ser utilizadas para o tratamento da alopecia (queda de cabelo) quando esta é devida a um déficit no fluxo sanguíneo local.

Ex: **Cromakalim**; **Minoxidil**; **Nicorandil** (Ikorel®). Esta última apresenta uma atividade doadora de NO.

- **Hidralazina:** esta droga é capaz de realizar vasodilatação por um mecanismo de ação ainda não tão claro, mas admite-se que ela interfere na ação do IP_3 sobre a liberação de Ca^{2+} do retículo. Ela bloqueia o receptor de IP_3 localizado na membrana do retículo endoplasmático liso que, quando bloqueado, evita a saída de cálcio da organela para o meio, impedindo a contração muscular.
- **Nitratos orgânicos:** estes vasodilatadores de ação direta apresentam em sua molécula o grupo nitro e quando administrada, libera de sua estrutura química o NO, que funciona semelhante ao fator principal de relaxamento muscular – o NO endotelial. O óxido nítrico liberado da droga, uma vez no organismo do paciente, passa a exercer um mecanismo semelhante ao NO endotelial: se liga em seu receptor na célula de um músculo liso (ciclase de guanilil), converte GTP em GMPc capaz de ativar uma PKG que fosforila os canais de potássio (liberando sua saída da célula, que se tornará hiperpolarizada) e ativando proteínas carreadoras de cálcio do REL, as quais passam a armazenar concentrações de Ca^{2+} citoplasmático para dentro de seu lúmen. Estes eventos culminam em um relaxamento vascular, diminuindo, assim, as consequências da hipertensão arterial de forma rápida e eficaz.



Ex: **Nitrato de amila**; **Trinitrato de gliceril**; **Mononitrato de isossorbida** (Isordil®). Este é administrado de forma sublingual para alívio dos fenômenos vasculares de resultam em infarto do miocárdio. A via escolhida é a sublingual porque, além de ser uma absorção rápida e eficaz, ela é drenada quase que diretamente para a veia cava superior, agilizando seu efeito sistêmico.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os fármacos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} mais usado são:

- **Fenilalquilamina** : Verapamil;
- **Diidropiridinas** : Nifedipina (Adalat®), Anlodipina;
- **Benzotiazepinas** Diltiazem.

Tais canais de Cálcio são dotados de cinco unidades: α_1 (por onde passam os íons cálcio), α_2 , β , γ e δ . Todos os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} ligam-se nas subunidades α_1 do canal de modo alostérico.

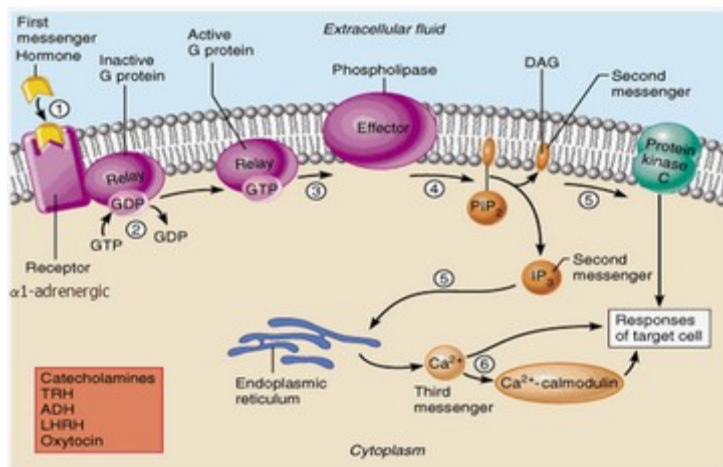
É necessário frisar ainda que os Ca^{2+} podem se apresentar nos seguintes tipos:

- ✓ Canal de Ca^{2+} volt-dependente tipo L: é sensível à Nifedipina e estão presentes principalmente no músculo liso vascular. Ao sofrerem ação da Nifedipina, ocorre alívio da hipertensão arterial e da angina *pectoris*. Diz-se, portanto, que a Nifedipina é vaso-seletiva, e sua prescrição para casos de taquicardia não seria uma conduta adequada.
- ✓ Canal de Ca^{2+} volt-dependente tipo T: é sensível ao Verapamil e está presente nos miócitos cardíacos e no tecido nodal. A ação do verapamil é justificada por aliviar arritmias do tipo taquicardia interagindo com este tipo de canal de Ca^{2+} . Diz-se, portanto, que o Verapamil é uma droga cardiosseletiva.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES α -ADRENÉRGICOS

Com vimos, a musculatura dos vasos apresenta apenas inervação simpática. No caso dos vasos, os receptores que apresentam afinidade pela noradrenalina são os α_1 . Estes, uma vez ativados, dão início a uma cascata de eventos intrínsecos que têm como resultado a contração do vaso: ao interagir com a noradrenalina, o receptor α_1 ativa uma proteína $G_{q/11}$ acoplada a ele que, ao converter GDP em GTP, ativa uma proteína fosfolipase (PLC- β) capaz de clivar uma fosfolípido de membrana (PIP_2) em inositol trifosfato (região polar do fosfolípido) e diacilglicerol (região apolar). O IP_3 , capaz de se ligar a um receptor específico no retículo endoplasmático e promover a liberação de cálcio do retículo, fator importante para a contração muscular. O DAG é responsável por ativar uma PKC que fosforila demais enzimas também indispensáveis para a contração. É por meio da dilatação vascular que esta classe de anti-hipertensivos promove a redução da pressão arterial.

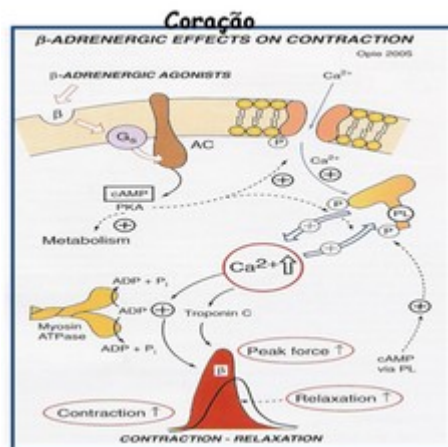
Ex: principal exemplo desta classe é o **Prazosin** (Hexapress®).



β -BLOQUEADORES

Os receptores β_1 -adrenérgicos estão presentes nos miócitos cardíacos acoplados a uma proteína G_s . Quando esses receptores são ativados, desencadeiam uma via de transdução de sinal intracelular que tem como consequência um aumento do cálcio intracelular, culminando em um cronotropismo positivo. O receptor β , quando ativado, induz a proteína G_s a uma mudança conformacional capaz de ativar a via da adenilil ciclase, proteína de membrana que converte ATP em AMPc, responsável por ativar uma PKA responsável por todos os eventos necessários à contração muscular. Estes eventos culminam em taquicardia e aumento da pressão arterial (os receptores β_2 presentes nos vasos do tecido muscular pouco refletem na pressão arterial).

Os bloqueadores dos receptores β_1 atuam inibindo a influência do débito cardíaco na pressão arterial.



Ex: **Propranolol**, **Atenolol**, etc. Diferentemente do Atenolol, que é $\beta 1$ -específico, o Propranolol é inespecífico, podendo causar broncoconstrição como efeito indesejado ao ativar os receptores $\beta 2$ da musculatura brônquica. O propranolol é, portanto, contra-indicado para pacientes que sofrem de asma e que apresentaram taquicardia, por exemplo. Para eles, é mais indicado seria a prescrição de Atenolol.

SIMPATOLÍTICOS DE AÇÃO CENTRAL

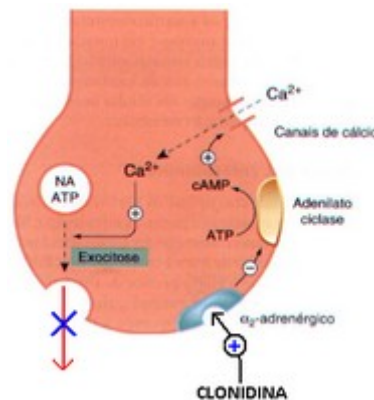
Os simpatolíticos de ação central agem em nível neuronoral para diminuir os efeitos do sistema nervoso simpático na hipertensão arterial. Agem diminuindo a liberação do neurotransmissor (NA) ou formando falso neurotransmissor (α -metilnoradrenalina);

A fenda sináptica (seja ela em nível central ou ganglionar periférica) é repleta de proteínas que servem como sítios específicos de ação farmacodinâmica. Vejamos agora um exemplo de como se dá a síntese do neurotransmissor **noradrenalina (NA)** em nível neuronal e a sua interação com alguns fármacos. Como sabemos, a NA é oriunda da transformação do aminoácido **tirosina** (a tirosina é formada, ainda em nível sanguíneo, a partir da **fenilalanina**, por meio da enzima fenilalanina hidroxilase – F.H.). Essa tirosina é captada por meio de receptores de membrana específico de fibras noradrenérgicas para dentro da fibra pré-sináptica. Nesse momento, ela é convertida em **DOPA**, por meio da ação da tirosina hidroxilase (T.H.). Esta é a etapa limitante da velocidade da produção de NA, ou seja, a enzima tirosina hidroxilase é estimulada ou inibida pela concentração do produto final. A DOPA (que ainda não funciona como neurotransmissor, mas é precursor da melanina) é descarboxilada pela DOPA-decarboxilase (D.D.), convertendo-se em **dopamina** (é nesta reação que a *metildopa* interfere). Esta, por ação da dopamina β -hidroxilase (D.H.), é convertida em **noradrenalina**, a qual é inicialmente armazenada e, mediante estímulo nervoso, é lançada na fenda sináptica por meio de exocitose (em um processo totalmente dependente de Ca^{2+}) para interagir com receptores adrenérgicos pós-sinápticos (para realizar o seu efeito biológico) bem como com receptores pré-sinápticos (para realizar um contrabalanço, estimulando ou inibindo a sua síntese, sendo eles: $\alpha 2$ ou $\beta 2$).

Em todo o processo previamente descrito, há sítios de ação de drogas que podem interferir negativa ou positivamente. Entretanto, é necessário conhecer a interferência dos principais simpatolíticos de ação central.

Ex: **Clonidina** (Catapres®) e **metildopa** (Aldomet®).

- Clonidina: Há uma série de mecanismos que controlam os níveis de NA da fenda sináptica: (1) a catecol o-metiltransferase (COMT) degrada a NA na fenda, diminuindo a sua concentração e, portanto, a sua ação efetora; (2) *take 1*: recaptação neuronal da NA; (3) *take 2*: recaptação tecidual da NA; (4) modulação enzimática por meio dos receptores $\alpha 2$ e $\beta 2$ da fibra pré-sináptica; entre outros mecanismos. É de extrema importância, portanto, a modulação da NA por meio dos receptores adrenérgicos do subtipo 2 na fibra pré-sináptica: altas concentrações de NA estimulam a expressão do receptor $\alpha 2$, que realiza um controle negativo sobre a produção de NA; já o NA em baixas concentrações tem maior afinidade por $\beta 2$, que estimula positivamente a produção de NA. A **clonidina**, anti-hipertensivo simpatolítico de ação central, é um agonista $\alpha 2$, baixando a pressão arterial: ela estimula os receptores $\alpha 2$ pré-sinápticos, os quais modulam negativamente a liberação de NA na fenda sináptica e, conseqüentemente, inibindo a ação da NA nos receptores que aumentariam a pressão arterial (vasoconstrição, taquicardia, etc). Uma vez ativados, os receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos pré-sinápticos inibem a proteína de membrana adenilato ciclase, que se estivesse ativada, converteria ATP em AMPc e abriria canais para íons Ca^{2+} responsáveis por realizar a exocitose das vesículas contendo NA até a fenda sináptica. Sem o cálcio, devido à inibição dos $\alpha 2$ pré-sinápticos (agora ativados pela clonidina), a liberação de NA é impedida.
- Metildopa: esta age interferindo em nível da síntese de noradrenalina, concorrendo com a DOPA pela sua enzima – a DOPA-decarboxilase. Quando um paciente faz uso de metildopa, a DOPA-decarboxilase a converte em *metildopamina*, que ao sofrer ação da dopamina β -hidroxilase, é, enfim, convertida à metilnoradrenalina. Esta, quando liberada na fenda sináptica, é um agente contractante fraquíssimo, com menos da metade da capacidade da noradrenalina normal. Além de interferir na síntese de noradrenalina, a metildopa, por meio da metilnoradrenalina, ativa os receptores $\alpha 2$ -pré-sinápticos que, como vimos, inibe a formação de AMPc, diminuindo os níveis de cálcio citoplasmático necessário para a exocitose das vesículas com o neurotransmissor.



INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

Os fármacos inibidores da ECA mais utilizados são **Captopril**, **Enalapril** (é uma pró-droga e precisa ser biotransformada em Enalaprilato, seu metabólito ativo), **Ramipril**, etc. Todas essas drogas têm a capacidade de promover a inibição da enzima responsável por converter a angiotensina I (produto da conversão do angiotensinogênio

pela renina) em angiotensina II, metabólitos que participam do *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona* (SRAA), uma rota metabólica fisiológica capaz de aumentar os níveis da pressão arterial sistêmica para manter a homeostase.

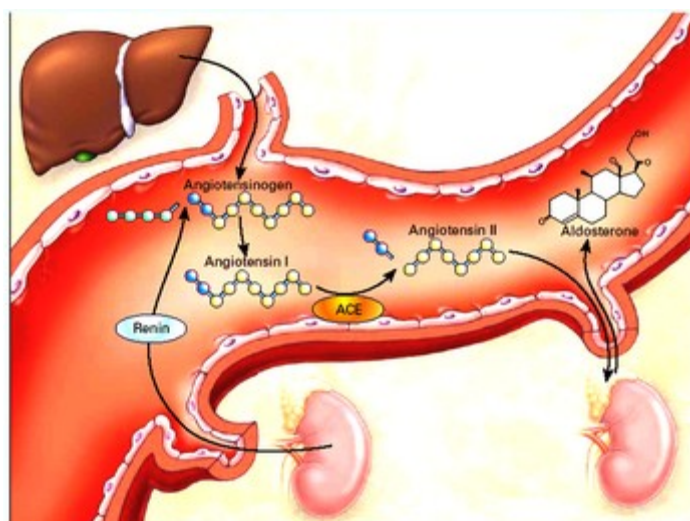
Há duas maneiras de prevenir a redução da pressão arterial: (1) em curto prazo (estímulo simpático para aumentar a frequência cardíaca e estimular a vasoconstrição); (2) ou em longo prazo (por meio do SRAA). Em curto prazo, a atividade simpática ativa os receptores β_1 do coração (aumenta a frequência cardíaca e o DC) e receptores α_1 do músculo liso dos vasos sanguíneos (causando vasoconstrição, aumentando a resistência vascular periférica), com o intuito de aumentar a pressão. Quando a pressão varia bruscamente, nos primeiros segundos, reflexos envolvendo barorreceptores e quimiorreceptores funcionam no intuito de aumentar a pressão por meio de respostas simpáticas. Caso o organismo não consiga realizar o controle da variação da pressão, entra em ação o SRAA.

Este SRAA, que representa uma resposta mais demorada, quando há uma redução da pressão arterial e da volemia, essa queda reflete uma redução na filtração de sódio e cloreto pelo glomérulo renal. Com isso, as células da mácula densa (epitélio diferenciado e especializado dos túbulos distais que entra em contato com a arteríola aferente) interpretam a queda da filtração de cloreto (principalmente) como uma queda na pressão arterial e mandam informações para células adjacentes a elas, as células justaglomerulares, agora, em contato direto com a arteríola aferente. Estas células, ao receberem estímulos da mácula densa, sintetizam e secretam a **renina** em nível vascular. O complexo formado entre as células justaglomerulares e as células da mácula densa formam o chamado Aparelho Justaglomerular.

Uma vez que a renina cai na circulação, ela passa a converter seu substrato produzido pelo fígado, o **angiotensinogênio**, em **angiotensina I**. Esta já apresenta uma ação vasoconstrictora fraca e, por isso, necessita ser convertida em **angiotensina II** por meio da ação da **enzima conversora de angiotensina (ECA)**, pertencente à classe das quimases. São encontrados dois tipos de receptores para ação da angiotensina: AT1 e AT2.

O AT₁, presente na parede dos vasos, interagindo com a angiotensina II, estabelece uma via de transdução de sinal muito semelhante à dos receptores α_1 (via da PLC- β), promovendo uma vasoconstricção importante.

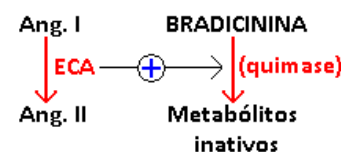
Os fármacos inibidores da ECA se ligam justamente a esta enzima e a desligam, fazendo com que não haja mais produção de renina por este sistema.



OBS²: O tipo de hipertensão que pode ser tratada com o uso de inibidores de ECA é do tipo secundário renovascular (ver *OBS¹*), tipo de hipertensão arterial secundária causada pela isquemia renal, que é diagnosticada através de altos níveis séricos de angiotensina II devido à ativação do SRAA. Por esta razão, tratar este tipo de hipertensão significa estabelecer uma terapia direcionada e mais eficaz. Contudo, ainda para este tipo de hipertensão, **inibidores dos receptores AT1** podem ser administrados, como veremos adiante.

OBS: Um dos efeitos adversos mais comuns destes medicamentos é a **tosse** não produtiva e intensa. Esse tipo de tosse é ocasionada devido a uma inibição de uma enzima análoga à ECA quando os iECA são administrados. Esta enzima análoga à ECA (e, inclusive, ativada por ela) é uma quimase responsável pela degradação de **bradicinina** no trato respiratório, transformando-a em um metabólito inativo. Com isso, os níveis de bradicinina aumentam e provocam o sintoma da tosse mediada por captopril.

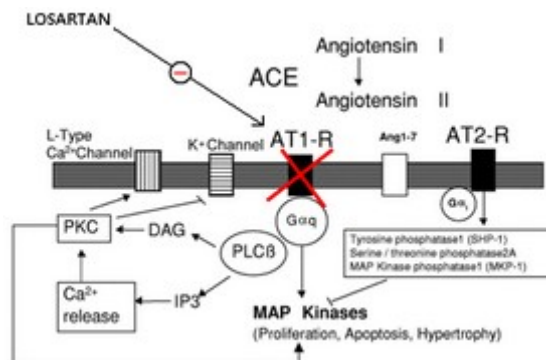
OBS⁴: A angiotensina promove ainda a liberação de aldosterona pelo córtex da suprarrenal, responsável por aumentar a reabsorção de sódio e excreção de potássio em nível tubular.



INIBIDORES DOS RECEPTORES AT1 DE ANGIOTENSINA II

Os receptores AT1 presentes nas paredes dos vasos são importantes para a captação de angiotensina II e, deste modo, dar início a uma cascata de eventos intrínsecos que têm como resultado a contração do vaso semelhantemente ao mecanismo de transdução do sinal que fazem os receptores α 1-adrenérgicos (via ativação da proteína $G_{q/11}$ e PLC- β para produção de IP_3 e DAG).

O desenvolvimento destes fármacos tornou-se importante quando pesquisadores observaram que existem outras enzimas quimases de ação semelhante à da ECA, convertendo angiotensina I em angiotensina II. Esses estudos foram comprovados quando se



observou que uma pequena parte dos pacientes hipertensos que faziam uso de iECA não apresentavam melhoras. Com isso, inibir os receptores AT1 da angiotensina II significa englobar qualquer tipo de paciente com hipertensão renovascular.

O principal fármaco inibidor de receptor AT1 é o **Losartan** (Losart®), que pode ser prescrito junto com algum inibidor da ECA. Esta associação é necessária em alguns pacientes por motivos ainda não bem explicados. Portanto, a principal indicação do Losartan, tal como dos demais AT1, é no tratamento da hipertensão renovascular não tratável com iECA. Os iAT1 são fármacos de primeira linha em pacientes com menos de 55 anos em que os iECA não sejam indicados.

Entretanto, a classe de drogas que inclui o Losartan é uma das últimas a serem escolhidas pelos médicos no dia-a-dia devido ao seu alto custo. Outros fármacos também eficientes, como alguns diuréticos, custam apenas centavos.

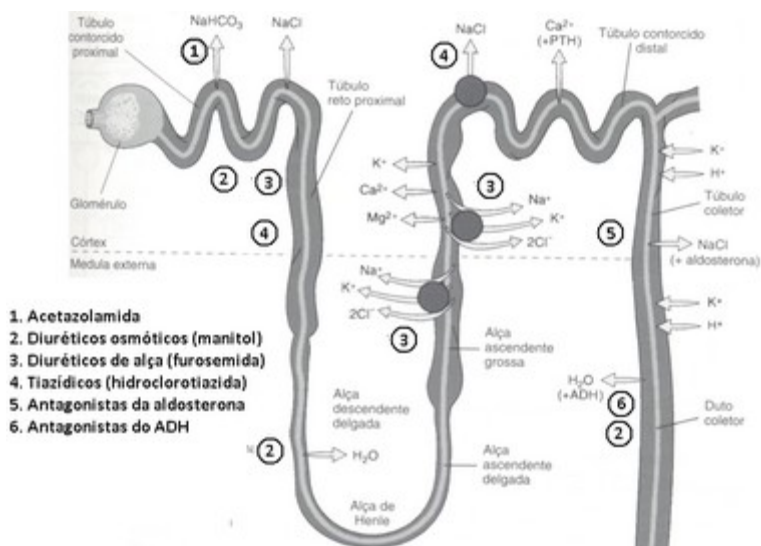
OBS⁵: Além de promover a contração muscular pela via da fosfolipase C- β , os receptores AT1 são responsáveis por ativar uma cascata de MAP quinases, via de transdução de sinal intracelular que gera respostas nucleares. Esta cascata de quinases leva, no final, a uma ativação (fosforilação) generalizada de fatores de transcrição no núcleo responsáveis por proliferação, apoptose, hipertrofia celular e comprometimento cardíaco (por hipertrofia ventricular e insuficiência cardíaca). Esta ativação comprova o efeito deletério da angiotensina II, que interage com os AT1-R. Portanto, a inibição de AT1 é interessante não só para agir nos efeitos maléficos da hipertensão, como também para prevenir os efeitos deletérios da angiotensina II.

DIURÉTICOS

Cada uma das classes de diuréticos vão agir em uma parte específica do néfron, promovendo a diurese e estabelecer o controle hidroeletrólítico (aumentando a natriurese), no intuito de diminuir a volemia, o débito cardíaco e, assim, a pressão arterial.

Todas as drogas diuréticas foram produzidas a partir do desenvolvimento de experimentos com antibióticos da classe das sulfonamidas. Inclusive, a maioria das classes dos diuréticos apresentam um radical sulfonamida em sua molécula. É importante tomar nota desta informação uma vez que pacientes que apresentem alergia à sulfa não devem fazer uso de drogas diuréticas, mesmo em crise hipertensiva.

Todos os diuréticos (com exceção dos poupadores de potássio que agem no túbulo coletor) promovem natriurese (excreção de sódio na urina) e aumento de excreção de potássio (causa hipocalemia).



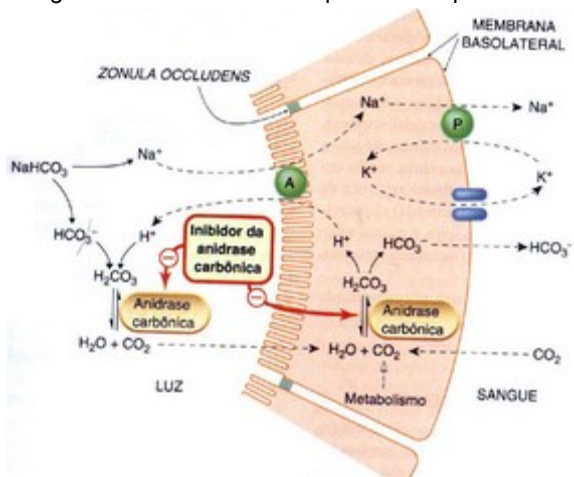
Inibidores da anidrase carbônica (diuréticos do tubo contorcido proximal).

Estes diuréticos representam uma classe de DAH que age no túbulo contorcido distal, tendo como principal representante a **Acetazolamida**. Estes fármacos inibem a anidrase carbônica, enzima que facilita a passagem do íon bicarbonato (HCO_3^-) hidrofílico de um compartimento para outro. A passagem do íon bicarbonato para o compartimento vascular é importante para a manutenção da omeostase.

No túbulo proximal, é importante saber que cerca de 40% do NaCl e 85% do bicarbonato de sódio são reabsorvidos de volta ao sangue, uma vez que são metabólitos importantes à vida.

Quando o bicarbonato de sódio chega à luz tubular, rapidamente se dissocia em bicarbonato (HCO_3^-) e sódio (Na^{2+}). O sódio realiza, primeiramente, um mecanismo de anti-transporte com o H^+ (vindo de uma reação catalisada pela anidrase carbônica intracelular) e depois com o potássio (por meio da bomba de Na^+/K^+), chegando assim, à corrente sanguínea.

O H^+ lançado na luz tubular tem a função de se associar ao HCO_3^- nesta região para formar o ácido carbônico (H_2CO_3), ácido fraco que é rapidamente dissociado em água e CO_2 . Esta reação de desidratação é intermediada pela anidrase carbônica da membrana luminal. A anidrase carbônica intracelular, por sua vez, é



responsável por realizar a reação inversa, ou seja, por meio de uma hidratação, formar ácido carbônico para dissociar-se, então em H^+ e HCO_3^- . Todos estes eventos foram necessários apenas para que o HCO_3^- conseguisse chegar à corrente sanguínea (ser reabsorvido). Por ser um íon hidrofílico, seria impossível realizar este evento sozinho, sem ser convertido em H_2O e CO_2 . Mas quando se encontra dentro da célula tubular, uma proteína da membrana basolateral é capaz de lançá-lo na corrente sanguínea para realizar o efeito tampão no sangue.

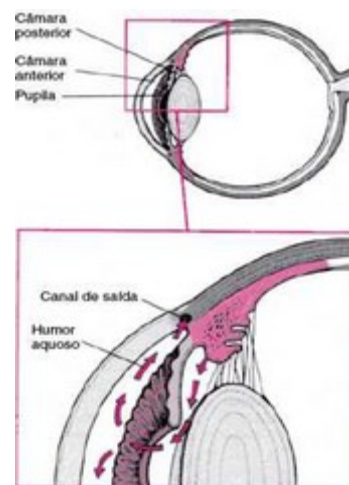
É o próprio HCO_3^- o responsável por tamponar prótons no sangue para manter a regulação do pH constante entre 7,2 e 7,4. Entretanto, a entrada de HCO_3^- na célula tubular e sua subsequente saída para a luz vascular só pode ser intermediada pela anidrase carbônica.

OBS⁶: Se o bicarbonato não for reabsorvido (como por ação da acetazolamida), o indivíduo pode desenvolver uma **acidose metabólica**. Contudo, ao administrar Acetazolamida, a urina do paciente passa a se mostrar aumentada em volume e mais **alcalina** devido ao aumento de $NaHCO_3$ não-reabsorvido presente na urina. Portanto, intoxicação por acetazolamida caracteriza-se por acidose sanguínea e alcalose urinária.

A ação diurética dos inibidores da anidrase carbônica é justificada pela incapacidade do sódio de chegar à membrana basolateral para ser jogado ao sangue, ficando assim, retida dentro da luz tubular. Como o sódio é bastante osmótico, atrai água para o compartimento tubular, aumentando a diurese e diminuindo a volemia e o débito cardíaco.

Em resumo, a farmacodinâmica e ação anti-hipertensiva da acetazolamida baseia-se nos seguintes pontos:

- ✓ Perda renal de potássio;
- ✓ Inibe a reabsorção de $NaHCO_3$ no túbulo proximal;
- ✓ Inibe a anidrase carbônica (metaloenzima de zinco): a ACIV (fixada a membrana) e a ACII (no citoplasma). Essas enzimas também são encontradas no olho, mucosa gástrica e SNC.



OBS⁷: Na clínica médica, a Acetazolamida não é muito empregada como diurético por apresentar um efeito farmacológico fraco. Contudo, o uso deste fármaco é importante para o tratamento do glaucoma. O glaucoma é caracterizado por um aumento da pressão intra-ocular do humor aquoso na câmara anterior do olho. No olho, existe um grupo celular chamado de *células do corpo ciliar* que captam bicarbonato do sangue (captação que só é possível por intermédio da anidrase carbônica) para seu citoplasma e utilizam este íon para sintetizar o humor aquoso, mantendo uma pressão normal na câmara anterior em torno de 4 a 5 mmHg. Este humor aquoso produzido escorre ao longo da pupila e deve ser continuamente renovado, sendo ele drenado por um canal de saída (para o canal de Schlemm e finalmente para o sistema venoso). Portanto, o líquido é produzido na câmara posterior, passa através da pupila até a câmara anterior e, a seguir, drena através dos canais de saída. Conhecendo tais mecanismos, podemos diferenciar dois tipos de glaucoma:

- Glaucoma de ângulo fechado: causa episódios súbitos de aumento de pressão, geralmente em um olho. Nos indivíduos com esta doença, o espaço existente entre a córnea e a íris, onde o líquido é drenado para fora do olho, é mais estreito que o normal. Qualquer coisa que provoque a dilatação pupilar (p.ex., iluminação tênue, colírios que dilatam a pupila antes de um exame oftalmológico ou certos medicamentos orais ou injetáveis) pode acarretar uma interrupção da drenagem pela íris. Quando a drenagem do líquido é obstruída, a pressão intraocular aumenta subitamente.
- Glaucoma de ângulo aberto: o líquido drena muito lentamente da câmara anterior. A pressão aumenta gradualmente, quase sempre em ambos os olhos, causando lesão do nervo óptico e uma perda da visão lenta e progressiva.

O uso da acetazolamida para o tratamento do glaucoma se justifica na inibição da anidrase carbônica que produziria meios de facilitar a difusão do bicarbonato do sangue para o citoplasma das células do corpo ciliar. Inibir esta enzima significa inibir a produção do líquido, diminuindo a pressão no compartimento anterior do olho.

Diuréticos de alça.

A alça de Henle apresenta praticamente duas porções: uma parte delgada (que reabsorve água e não reabsorve sais) e outra espessa (que é impermeável à água e reabsorve cerca de 35% de $NaCl$). Na porção delgada, temos a ação de diuréticos osmóticos como o **manitol**, que impede a reabsorção de água, deixando a urina mais diluída. Já no componente espesso, é possível observar ação da **furosemida** (Lasix®).

A furosemida é um diurético muito potente, capaz de produzir uma diurese intensa. Isto significa dizer que não se pode tratar um paciente cronicamente com este tipo de medicamento, sob pena de levar o indivíduo a um quadro de desidratação intensa. É indicado apenas para tratar crises hipertensivas. Para entender o mecanismo de ação da furosemida, devemos lembrar que o segmento espesso da alça é responsável por realizar 35% da reabsorção de sódio filtrado pelos rins.

Assim como os demais, estes diuréticos aumentam a excreção de sódio para produzir natriurese que, concomitantemente, aumenta a diurese.

Observe que, na figura ao lado, a membrana luminal das células da alça apresenta uma proteína (C_1 , na figura, local de ação da furosemida) que realiza o simporte de Na^+ , K^+ e dois íons cloreto (Cl^-), ao mesmo tempo. Um contrabalanço elétrico entre esses íons que entram na célula demonstra que esta proteína realiza um transporte eletricamente neutro. O sódio, uma vez no citosol da célula tubular, será lançado à corrente sanguínea por meio da bomba de Na^+/K^+ -ATPase.

O cloreto, por sua vez, pode passar para o sangue por meio de canais abertos na membrana basolateral assim como pode ser transportado via simporte, junto ao potássio intracelular.

Observe que, ainda na figura ao lado, as concentrações de K^+ intracelular sobem, uma vez que ele é trazido tanto da luz do túbulo como do sangue (quando realiza o sentido contrário do sódio pela ação da bomba Na^+/K^+ -ATPase). Isto favorece o fenômeno chamado *coeficiente retrógrado do potássio*, de modo que o potássio tenha a tendência de voltar para a luz do túbulo devido à presença de canais para este íons na membrana luminal. A saída do potássio em direção à luz do túbulo renal gera um potencial positivo na alça de Henle.

Quando o potencial positivo do potássio da alça de Henle é gerado, outros íons positivos como o Mg^{2+} e Ca^{2+} (não mostrados na figura), sofrem uma repulsão e são obrigados a passar pelo espaço paracelular por meio da *zonula occludens*. É desta forma, portanto, que a reabsorção de cálcio e magnésio é feita pelas células da alça: através da criação do potencial positivo da alça após o fenômeno do coeficiente retrógrado do potássio.

A furosemida age em nível da proteína transportadora de C_1 , a responsável por realizar o simporte de Na^+ junto ao K^+ e a dois íons Cl^- . Inibindo esta proteína, a furosemida inibe a passagem do sódio para dentro da célula e este íon passa a se acumular na luz do túbulo juntamente com água, que aumenta a diluição da urina. Contudo, durante a ação da furosemida, o simporte realizado pela C_1 fica totalmente prejudicado, impedindo a entrada de K^+ no citoplasma celular. Com isso, seus níveis intracelulares caem consideravelmente, o que impede a geração do coeficiente retrógrado do potássio assim como a geração do potencial positivo da alça. Deste modo, enfim, a reabsorção de Cálcio e Magnésio (que é dependente deste potencial) é prejudicada.

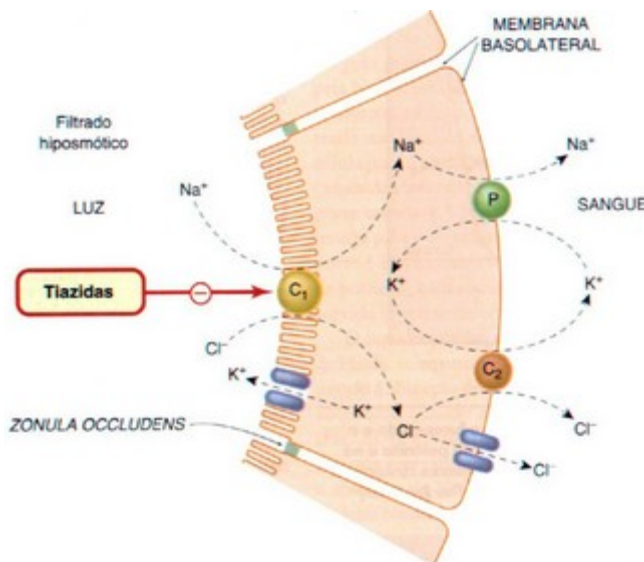
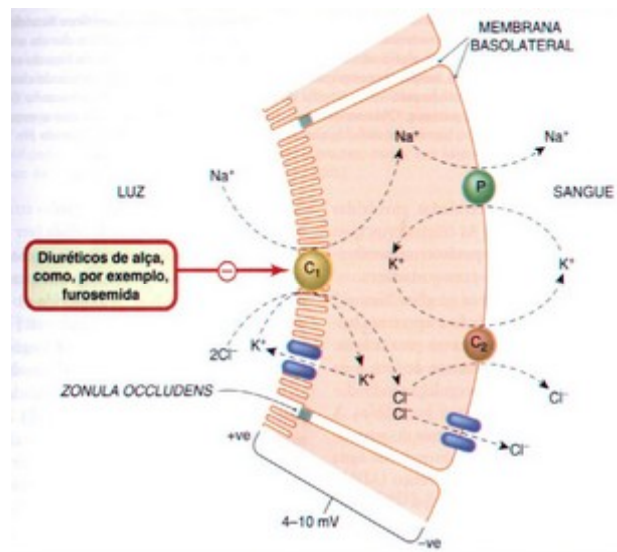
OBS⁸: Portanto, o uso de furosemida, de modo indireto, prejudica a reabsorção de cálcio em nível tubular. Isto significa que, em pacientes que necessitam de uma manutenção da reabsorção fisiológica de cálcio, como em casos de osteoporose, em que uma quantidade mínima excretada já é prejudicial ao paciente, a furosemida é totalmente contraindicada, sob pena de agravar a deficiência de cálcio nesses pacientes quando administrada.

Tiazídicos (diuréticos do tubo contorcido distal).

O túbulo contorcido distal é responsável por reabsorver NaCl (10%), mas é impermeável à água. As **tiazidas** (como a **hidroclorotiazida**), que agem neste nível, inibem a reabsorção de NaCl para o sangue, aumentando a natriurese e o volume da urina.

A proteína transportadora presente na membrana luminal das células do túbulo contorcido distal (também representadas por C_1 na figura), diferentemente daquelas encontradas na alça, realiza o simporte de um íon Cl^- e um Na^+ , um transporte eletricamente neutro. Quando o sódio chega ao citoplasma, é lançado à corrente sanguínea por meio de uma bomba Na^+/K^+ -ATPase em troca de um potássio. Este, por sua vez, auxilia na reabsorção do cloreto, que se faz por dois meios: por meio de simporte junto ao K^+ (mediado pela proteína C_2 da figura) ou diretamente, por meio de canais para o cloro.

Os tiazídicos inibem a proteína transportadora da membrana luminal, fazendo com que o sódio se acumule cada vez mais na luz tubular, exercendo a sua ação diurética.

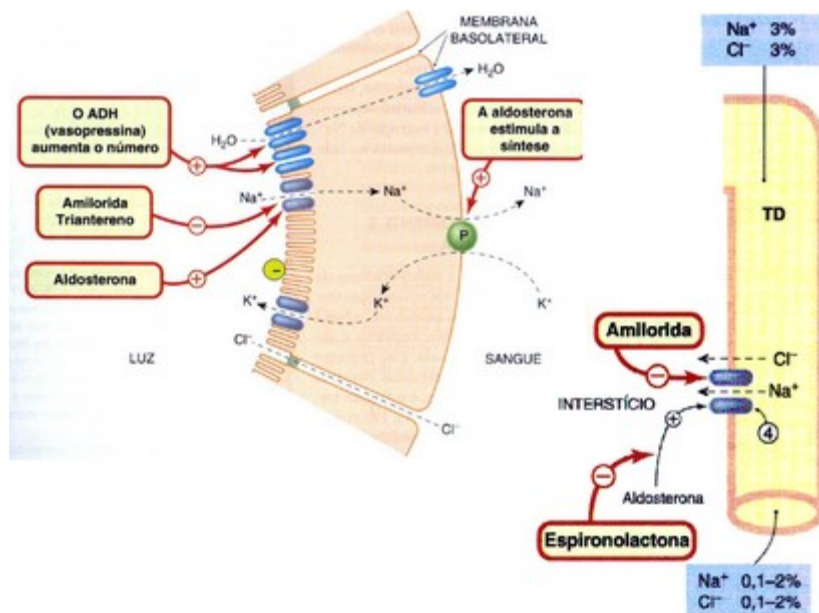


Diuréticos que poupam potássio (diuréticos do túbulo coletor).

No túbulo coletor, observamos fármacos que vão agir de maneira distinta, como os diuréticos poupadores de potássio. Diferentemente das demais células renais, as células do túbulo coletor não apresentam bombas transportadoras na membrana luminal, apenas canais: de água (que, estimulados pelo hormônio ADH, estimulam a reabsorção de água), de sódio (que, estimulados pela aldosterona, aumentam a reabsorção de sódio para as células) e de potássio (que, estimulados pelas concentrações de potássio no citoplasma e pelo potencial negativo tubular gerado com a reabsorção de sódio para as células, secretam este íon para a luz tubular). Intracelularmente, a reabsorção de sódio ainda é feita pela bomba Na^+/K^+ -ATPase.

É importante saber que no túbulo coletor, ocorre a maior parte da secreção de potássio nos rins. Este mecanismo depende da ação da aldosterona: esta é responsável por aumentar os canais de sódio e estimular a sua reabsorção que, em elevadas concentrações citoplasmáticas, é lançado na corrente sanguínea em troca do potássio, o qual, por sua vez, passará a se acumular no citoplasma e será lançado a luz tubular por intermédio de um canal iônico. O aumento dos canais de sódio pela aldosterona é pertinente a ação desta mineralocorticoide: ao estimular seus receptores nucleares, ela estimula a produção de fatores de transcrição, como proteínas que codificam a produção desses canais de sódio.

Tomando conhecimento desses mecanismos, passaremos a estudar agora os principais fármacos que agem em nível dos canais de sódio dos túbulos coletores:



- ✓ A **espironolactona** compete pelos receptores da aldosterona, funcionando como um antagonista desses receptores. Ocorre, portanto, uma diminuição da produção dos canais de sódio, fazendo com que este íon se acumule na luz tubular. O acúmulo de sódio na luz tubular, embora na presença de canais de água, realiza um aumento da diurese. A espironolactona é considerado um poupador de potássio pois, se o sódio não entra, o potássio também não sai. Isso porque, se o sódio não entrar na célula, não será gerado o potencial negativo na luz tubular que atrai o potássio intracelular, poupando e diminuindo a secreção de potássio.
- ✓ A **amilorida** e o **triantereno** são drogas bloqueadoras diretas do canal de sódio. Sua ação faz com que o sódio não entre na célula, passando a se acumular na luz tubular para aumentar a diurese. Por mecanismo semelhante ao anterior, estas drogas também são classificadas como poupadoras de potássio.

Diuréticos osmóticos.

Os diuréticos osmóticos (**manitol**, **isossorbida** e **glicerina**) são compostos caracterizados pela grande quantidade de hidroxilas (OH) em suas moléculas. Este caráter as torna substâncias extremamente polares (hidrofílicas) que, quando presentes em segmentos permeáveis à água, não conseguirão atravessar membranas celulares.

Elas atuam no tubo proximal e alça de Henle, funcionando como soluto não reabsorvíveis. Quando elas estão presentes na luz do túbulo proximal, por exemplo, que é um segmento permeável à água, ficam acumulados na luz tubular e, por interação química, atraem água para sua estrutura, aumentando, assim, os níveis de água na luz tubular. Por este simples mecanismo de ação, os diuréticos osmóticos promovem o aumento da diurese.

OBS⁹: O manitol pode ser utilizado ainda para tratar edemas intracranianos secundários a traumas, responsáveis por causar hipertensão crâniana. Quando a droga passar pelos vasos que irrigam o edema, passa a atrair este volume líquido e diminuir a coleção de sangue.

TERAPÊUTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Para a tomada da decisão terapêutica é necessária a confirmação diagnóstica, seguindo-se a estratificação de risco, que levará em conta, além dos valores de pressão arterial, a presença de fatores de risco cardiovasculares, as lesões em órgãos-alvo e as doenças cardiovasculares e, finalmente, a meta mínima de valores da pressão arterial, que deverá ser atingida com o tratamento.

A **estratificação do risco individual do paciente hipertenso** é avaliada a partir do risco cardiovascular adicional de acordo com os níveis da pressão arterial e a presença de fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e doença cardiovascular. A interação entre estes parâmetros está estabelecida na seguinte tabela:

Estratificação do risco individual do paciente hipertenso: risco cardiovascular adicional de acordo com os níveis da pressão arterial e a presença de fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e doença cardiovascular

Fatores de risco	Pressão arterial				
	Normal	Limítrofe	Hipertensão estágio 1	Hipertensão estágio 2	Hipertensão estágio 3
Sem fator de risco	Sem risco adicional		Risco baixo	Risco médio	Risco alto
1 a 2 fatores de risco	Risco baixo	Risco baixo	Risco médio	Risco médio	Risco muito alto
3 ou mais fatores de risco ou lesão de órgãos-alvo ou diabetes melito	Risco médio	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco muito alto
Condições clínicas associadas (ex.: Doença cardiovascular)	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

A estratégia terapêutica deverá ser individualizada de acordo com a estratificação de risco e a meta do nível de pressão arterial a ser alcançado, de acordo com a seguinte tabela:

Metas de valores da pressão arterial a serem obtidas com o tratamento

Categorias	Meta (no mínimo)*
• Hipertensos estágio 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio	< 140/90 mmHg
• Hipertensos e limítrofes com risco cardiovascular alto	< 130/85 mmHg
• Hipertensos e limítrofes com risco cardiovascular muito alto	< 130/80 mmHg
• Hipertensos nefropatas com proteinúria > 1,0 g/l	< 125/75 mmHg

* Se o paciente tolerar, recomenda-se atingir com o tratamento valores de pressão arterial menores que os indicados como metas mínimas, alcançando, se possível, os níveis da pressão arterial considerada ótima ($\leq 120/80$ mmHg).

Preconizam-se mudanças dos hábitos alimentares e do estilo de vida (tratamento não-medicamentoso) para todos os pacientes, independentemente do risco cardiovascular.

Para emprego isolado do tratamento não-medicamentoso, ou associado ao tratamento medicamentoso como estratégia terapêutica, deve-se considerar a meta da pressão arterial a ser atingida, que em geral é determinada pelo grau de risco cardiovascular.

A tabela ao lado aponta a estratégia de tratamento da hipertensão arterial mais provável de acordo com a estratificação do risco cardiovascular.

Decisão terapêutica da hipertensão arterial segundo o risco cardiovascular

Categoria de risco	Estratégia
Sem risco adicional	Tratamento não-medicamentoso isolado
Risco adicional baixo	Tratamento não-medicamentoso isolado por até 6 meses. Se não atingir a meta, associar tratamento medicamentoso
Risco adicional médio	Tratamento não-medicamentoso + medicamentoso
Risco adicional alto	Tratamento não-medicamentoso + medicamentoso
Risco adicional muito alto	Tratamento não-medicamentoso + medicamentoso

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

A adoção de um estilo saudável de vida é fundamental no tratamento de hipertensos, particularmente quando há síndrome metabólica. Os principais fatores ambientais modificáveis da hipertensão arterial são os hábitos alimentares inadequados, principalmente ingestão excessiva de sal e baixo consumo de vegetais, sedentarismo, obesidade e consumo exagerado de álcool, podendo-se obter redução da pressão arterial e diminuição do risco cardiovascular controlando esses fatores.

As principais formas de tratamento não-medicamentoso são:

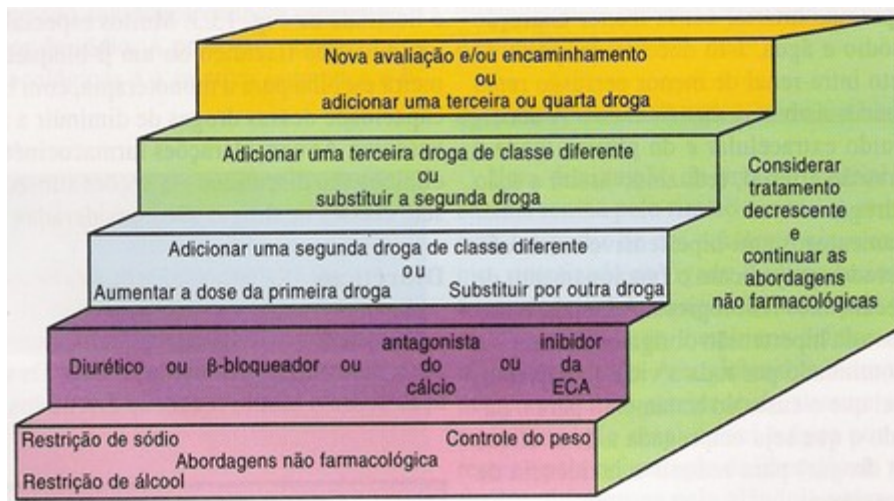
- ✓ Controle de peso
- ✓ Padrão alimentar saudável, livre de sódio, com suplementação de potássio, cálcio e magnésio.
- ✓ Redução do consumo de sal.
- ✓ Moderação no consumo de álcool.
- ✓ Exercícios físicos.
- ✓ Abandono do tabagismo.
- ✓ Controle do estresse psicossocial.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

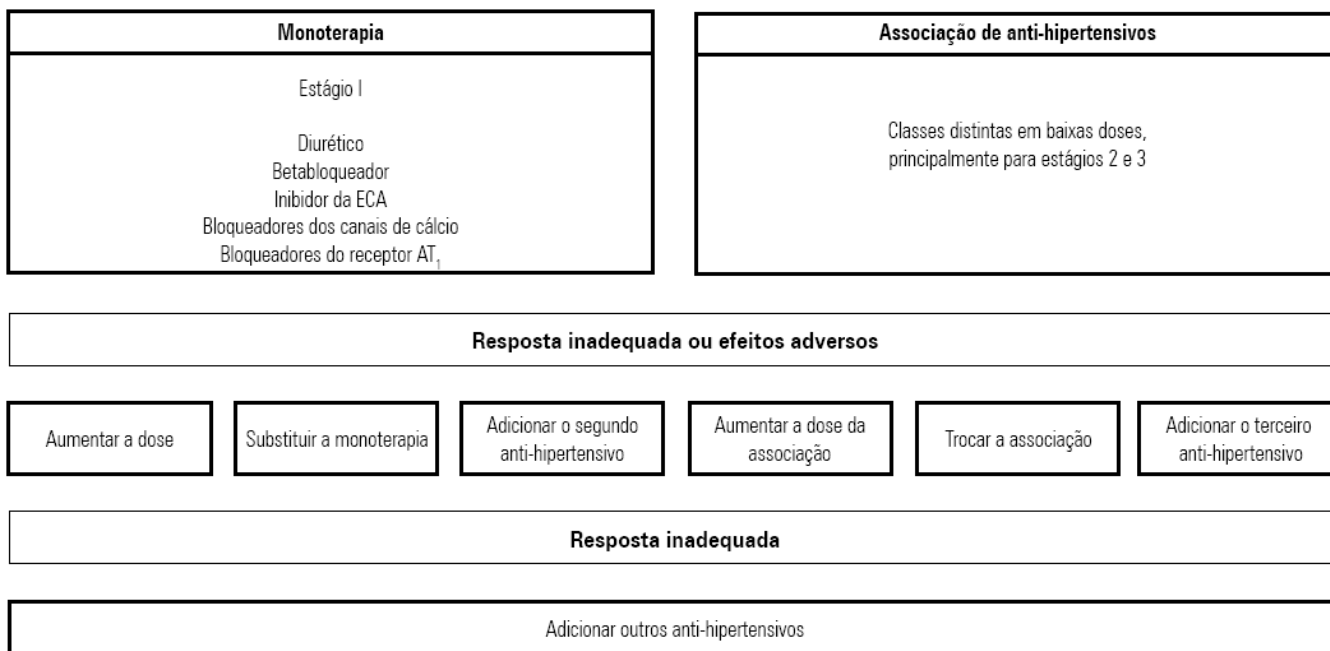
O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.

Para alguns pacientes, o tratamento não farmacológico deve ser escolhido primeiro. Entretanto, em alguns casos, é necessário adicionar o tratamento farmacológico. Contudo, outros pacientes podem necessitar de tratamento farmacológico no início. Nesses casos, o tratamento não farmacológico pode ser iniciado com o uso de diuréticos, β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou inibidores de ECA.

Entretanto, como a hipertensão é uma doença crônica e incurável, os receptores para essas drogas podem ser dessensibilizados devido ao uso crônico das mesmas. O profissional deve, portanto, seguir uma das seguintes alternativas: (1) aumentar a dose da primeira droga, adicionar uma segunda droga de classe diferente ou substituir por outra droga anti-hipertensiva. A partir daí, deve-se iniciar um rodízio das drogas para evitar a perda da afinidade dos receptores.



Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial



É necessário, portanto, acompanhar o paciente continuamente. Se necessário, deve-se adicionar uma terceira droga de classe diferente ou substituir a segunda droga. Após uma nova avaliação, pode ser necessário ainda uma quarta droga. Todos esses passos devem ser seguidos no intuito de adequar o paciente a um tratamento mais eficaz e seguro a sua saúde.

Droga anti-hipertensiva ideal.

A escolha do anti-hipertensivo ideal deve atender às seguintes características:

- ✓ Ser eficaz por via oral.
- ✓ Ser bem tolerado.
- ✓ Permitir a administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária.

- ✓ Ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente, pois quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos.
- ✓ Não ser obtido por meio de manipulação, pela inexistência de informações adequadas de controle de qualidade, bioequivalência e/ou de interação química dos compostos. Deste modo, evita-se erros de padrão. A exceção se faz para aqueles pacientes polimedicados, que podem, por ventura de um descuido, errar a frequência de administração de um dos fármacos.
- ✓ Ser considerado em associação para os pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 que, na maioria das vezes, não respondem à monoterapia.
- ✓ Ser utilizado por um período mínimo de 4 semanas, salvo em situações especiais, para aumento de dose, substituição da monoterapia ou mudança das associações em uso.

Resumo das principais DAH e posologias.

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Diuréticos			
Tiazídicos			
Clortalidona	12,5	25	1
Hidroclorotiazida	12,5	25	1
Indapamida	2,5	–	1
Indapamida SR***	1,5	–	1
Alça			
Bumetamida	0,5	**	1-2
Furosemida	20	**	1-2
Piretanida	6	12	1
Poupadores de potássio			
Amilorida*	2,5	10	1
Espironolactona	25	100	1-2
Triantereno*	50	100	1

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Bloqueadores dos canais de cálcio			
Fenilalquilaminas			
Verapamil Retard ***	120	480	1-2
Benzotiazepinas			
Diltiazem AP, SR ou CD***	180	480	1-2
Diidropiridinas			
Anlodipino	2,5	10	1
Felodipino	5	20	1-2
Isradipino	2,5	20	2
Lacidipino	2	8	1
Nifedipino Oros***	20	60	1
Nifedipino Retard***	20	40	2
Nisoldipino	5	40	1-2
Nitrendipino	10	40	2-3
Lercanidipino	10	30	1
Manidipino	10	20	1

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Inibidores adrenérgicos			
Ação central			
Alfametildopa	500	1.500	2-3
Clonidina	0,2	0,6	2-3
Guanabenz	4	12	2-3
Moxonidina	0,2	0,6	1
Rilmenidina	1	2	1
Reserpina*	0,1	0,25	1-2

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/día
	Mínima	Máxima	
Inibidores adrenérgicos			
Alfabloqueadores			
Doxazosina	1	16	1
Prazosina	1	20	2-3
Prazosina XL ***	4	8	1
Terazosina	1	20	1-2

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Inibidores adrenérgicos			
Betabloqueadores			
Atenolol	25	100	1-2
Bisoprolol	2,5	10	1-2
Metoprolol/Metoprolol (ZOK)***	50	200	1-2
Nadolol	40	120	1
Propranolol**/Propranolol (LA)***	40/80	240/160	2-3/1-2
Pindolol	10	40	2

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Inibidores adrenérgicos			
Alfabloqueadores e betabloqueadores			
Carvedilol	12,5	50	1-2

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Inibidores da ECA			
Benazepril	5	20	1
Captopril	25	150	2-3
Cilazapril	2,5	5	1
Delapril	15	30	1-2
Enalapril	5	40	1-2
Fosinopril	10	20	1
Lisinopril	5	20	1
Perindopril	4	8	1
Quinapril	10	20	1
Ramipril	2,5	10	1
Trandolapril	2	4	1

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Bloqueadores do receptor AT ₁			
Candesartana	8	16	1
Irbersartana	150	300	1
Losartana	25	100	1
Olmesartana	20	40	1
Telmisartana	40	80	1
Valsartana	80	160	1

Medicamentos	Posologia (mg)		Número de Tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Vasodilatadores de ação direta			
Hidralazina	50	200	2-3
Minoxidil	2,5	80	2-3

INSULINA E HIPOGLICEMIANTES ORAIS

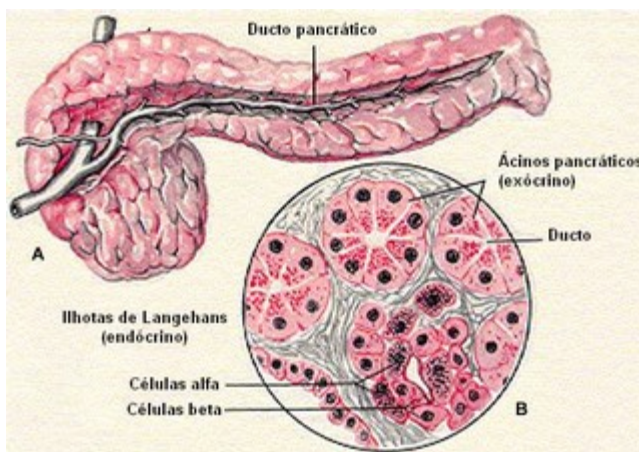
(Professora Katy Lísias)

Os hipoglicemiantes orais são medicamentos que, por diferentes formas, dependendo de sua classe, provocam diminuição da glicemia plasmática (nível de açúcar do sangue). São largamente utilizados no tratamento do Diabetes Tipo 2. Permitem seu controle e evitam complicações inerentes à doença.

A insulina é o hormônio responsável pela redução da glicemia, promovendo o ingresso de glicose nas células. Esta é também essencial no consumo de carboidratos, na síntese de proteínas e no armazenamento de lipídios (gorduras). Sua forma sintética é imprescindível no tratamento da Diabetes Tipo 1, ou mesmo na Tipo 2, quando esta é resistente a hipoglicemiantes orais.

FISIOLOGIA PANCREÁTICA E CONTROLE HORMONAL DA GLICEMIA

O **pâncreas** é uma glândula longa com 15-25 cm que se localiza no abdôme. Sendo uma das glândulas retroperitoneais, ele guarda relação com algumas estruturas desta cavidade, localizado-se posteriormente ao estômago e mantendo estrita relação com o duodeno. O pâncreas, como sabemos, a partir de seu mecanismo fisiológico no que diz respeito às suas secreções, pode ser dividido em *pâncreas exócrino* e *pâncreas endócrino*:



- **Pâncreas exócrino:** é assim classificado por produzir substâncias que serão lançadas na luz do trato digestivo, como o **suco pancreático**, que contém **íons bicarbonato** (liberado por intermédio da **secretina**) e **enzimas digestivas** (tais como amilase pancreática, tripsina, quimotripsina, etc; liberadas por intermédio da colecistoquinase ou CCK).
- **Pâncreas endócrino:** é assim classificado por produzir substâncias hormonais que serão lançadas na corrente sanguínea. É esta classificação do pâncreas que interessa para o nosso estudo. O pâncreas endócrino é composto de aglomerações de células especiais denominadas **ilhotas de Langerhans**. A destruição crônica destas células está relacionada ao aparecimento da diabetes. Em resumo, existem quatro tipos de células nas ilhotas de Langerhans. Elas são relativamente difíceis de se distinguir ao usar técnicas normais para corar o tecido, mas elas podem ser classificadas de acordo com sua secreção, como podemos observar na seguinte tabela:

Nome das células	Produto	% das células da ilhota	Função
Células beta	Insulina e Amilina	50-80%	Reduz a taxa de açúcar no sangue
Células alfa	Glucagon	15-20%	Aumenta a taxa de açúcar no sangue
Células gama (D)	Somatostatina	3-10%	Inibe o pâncreas endócrino
Células F (PP)	Polipeptídeo pancreático	1%	Inibe o pâncreas exócrino

CONTROLE HORMONAL DA GLICEMIA

Os níveis de glicose no sangue são constantemente controlados por **sistemas glicorreguladores** que envolvem as Ilhotas de Langerhans (as quais liberam insulina e glucagon) e receptores do hipotálamo (que respondem a uma concentração baixa de glicose liberando epinefrina e hormônio de crescimento).

Desta maneira, o controle hormonal da glicose no sangue se dá por meio dos seguintes hormônios:

- **Insulina:** é considerado um **hormônio hipoglicemiante**, pois aumenta a expressão de transportadores de glicose, promovendo a captação deste em nível tecidual, diminuindo gradativamente a taxa de glicose sanguínea. Por sua importância no que diz respeito à fisiopatologia e tratamento da DM, este hormônio será melhor detalhado em tópicos subsequentes.
- **Glucagon:** considerado um **hormônio hiperglicemiante** por, justamente, inibir a utilização da glicose para obtenção de energia.

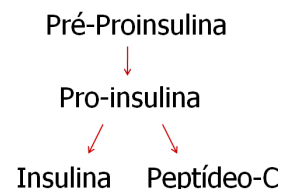
- **Hormônios hiperglicemiantes:** são também chamados de **hormônios contra-reguladores** por agirem de forma paradóxica à regulação da glicemia. São eles: epinefrina (catecolaminas), hormônio de crescimento (somatotropina) e o cortisol.

INSULINA

A insulina é produzida nos humanos e em outros mamíferos dentro das células-beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas. Ela é sintetizada a partir da molécula precursora denominada como **pré-proinsulina**, que é convertida em **pró-insulina**. Esta sofre a ação de enzimas proteolíticas conhecidas como pró-hormônio convertases (PC1 e PC2), o que resulta na formação da **insulina** propriamente dita e do **peptídeo-C**.

A insulina ativa tem 51 aminoácidos e é um polipeptídeo. Ela é formada por duas cadeias de polipeptídeos ligadas por duas pontes dissulfídicas: a cadeia A consiste de 21, e a cadeia B, de 30 aminoácidos.

A parte restante da molécula de proinsulina é chamada de peptídeo C. Este polipeptídeo é liberado no sangue em quantidades iguais às da insulina e de maneira concomitante (e por esta razão, também pode ser dosado no sangue como forma de avaliar a reserva pancreática de insulina; ver OBS¹).



OBS¹: Como as insulinas exógenas não contêm peptídeo C, o nível plasmático deste peptídeo é um bom indicador de produção endógena de insulina: como veremos mais adiante, no DM tipo 1, o peptídeo C apresentará baixas taxas sanguíneas, enquanto que, no DM tipo 2, poderá se apresentar em níveis normais ou altos. Recentemente, descobriu-se que esse peptídeo C também possui atividade biológica, que está aparentemente restrita a um efeito na camada muscular das artérias.

Ação da Insulina.

A insulina pode ser classificada como um **hormônio anabólico**, pois tende a estocar a glicose. Portanto, de um modo geral, podemos destacar as seguintes funções da insulina:

- ✓ Estimular a captação da glicose pelo tecido muscular, onde a glicose é armazenada na forma de glicogênio muscular.
- ✓ Aumentar a captação da glicose sanguínea pelas células hepáticas, onde é convertida em glicose 6-fosfato pela glicoquinase.
- ✓ Ativar a glicogênio-sintetase, de modo que a glicose 6-fosfato seja convertida em glicogênio e armazenada no fígado.
- ✓ Inativar a glicogênio fosforilase (enzima que decompõe o glicogênio hepático em glicose).
- ✓ Promove a conversão do excesso de glicose em ácidos graxos que são armazenados no tecido adiposo na forma de ácidos graxos livres e glicerol.

De um modo mais específico, no que diz respeito à ação da insulina em nível tecidual, temos:

- **No fígado:**
 - ✓ Promove o estoque de glicose como glicogênio
 - ✓ Aumenta a síntese de triglicerídeos
 - ✓ Inibe a glicogenólise e inibe a gliconeogênese (formação de glicose a partir de outros substratos), justificando seu efeito hipoglicêmico.
- **No músculo esquelético e no tecido adiposo (dependem de insulina):**
 - ✓ A insulina aumenta o número de transportadores de glicose na membrana celular (GLUT-4), aumentando deste modo a captação de glicose.
 - ✓ Aumento da síntese do glicogênio muscular.
 - ✓ Aumenta a síntese proteica.
- **No tecido Adiposo:**
 - ✓ Aumenta o estoque de Triglicerídeos (estimula a lipase lipoproteica e inibe a lipase intracelular)
 - ✓ Transporte de glicose para dentro da célula

DEFINIÇÃO DE DIABETES MELLITUS (DM)

Como já foi definido na introdução deste capítulo, a DM é considerada como um grupo de doenças metabólicas cuja característica principal é a hiperglicemia. De um modo geral, a DM tem várias etiologias; contudo, é basicamente resultante de dois mecanismos: deficiente secreção de insulina e/ou resistência periférica à ação da insulina.

Os principais tipos de DM, como veremos detalhadamente mais adiante, são o DM tipo 1 e o DM tipo 2 (além de outros tipos que também devem ser considerados). Em resumos, temos que:

- ✓ O DM tipo 1 caracteriza-se por uma deficiência absoluta da secreção de insulina. Seu tratamento consiste no uso de insulina exógena.
- ✓ O DM tipo 2 pode ser caracterizado por deficiência da secreção da insulina associada à resistência periférica à ação da mesma. Geralmente, o que prevalece é a resistência à ação da insulina, fazendo com que os pacientes, além da hiperglicemia, apresentem hiperinsulinemia. Seu tratamento, inicialmente, consiste no uso de hipoglicemiantes orais, que reduzem a resistência.

COMPLICAÇÕES DA DM

A necessidade eminente de conseguir um diagnóstico precoce e instituir o tratamento da DM o mais rápido possível aos pacientes acometidos por esta doença se faz importante devido às complicações associadas à hiperglicemia crônica, causando, principalmente, alterações em nível vascular.

Podemos destacar complicações agudas e complicações crônicas.

- **Complicações agudas**
 - ✓ Cetoacidose diabética (mais comum no DM tipo 1)
 - ✓ Estado Hiperosmolar Não Cetótico (mais comum no DM tipo 2)
- **Complicações crônicas:**
 - ✓ Retinopatia
 - ✓ Nefropatia
 - ✓ Neuropatia
 - ✓ Aterosclerose, IAM, AVC, Gangrena.

SINTOMAS DA DIABETES MELLITUS

50% dos pacientes com DM tipo 2 são assintomáticos. Quando se manifestam, os principais sintomas são:

- ✓ Polifagia;
- ✓ Poliúria (aumento do volume urinário) e polaciúria (aumento da frequência urinária);
- ✓ Lesões de difícil cicatrização nas extremidades inferiores;
- ✓ Perda de peso no DM tipo 1 ou tipo 2 descontrolado;
- ✓ Ganho de peso no DM tipo 2;
- ✓ Desânimo, fraqueza, fadiga;
- ✓ Infecções frequentes;
- ✓ Polidipsia (sede excessiva);
- ✓ Alterações visuais (visão turva).



Tem muita fome
(Polifagia)



No Diabetes tipo I ou tipo II descontrolado: perda de peso



No Diabetes tipo II: ganha peso



Urina muito
(Poliúria)
urina doce



Desânimo,
fraqueza, cansaço físico



Tem muita sede
(Polidipsia)



Lesões nas pernas ou nos pés
de difícil cicatrização



Infecções frequentes
(pele, urina e genitais)



Alterações visuais

HIPOGLICEMIANTES ORAIS

De um modo geral, podemos contar com as seguintes classes de drogas para o tratamento da DM: **secretagogos de insulina** (sulfonilureias e glinidas) e **sensibilizadores à ação da insulina** (glitazonas e metformina).

SULFONILUREIAS

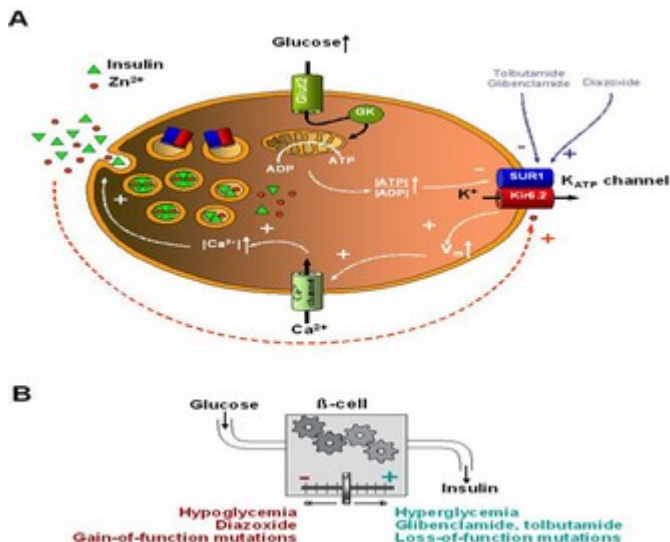
As sulfonilureias são as drogas mais antigas utilizadas para o tratamento da DM. Elas atuam diretamente na célula β do pâncreas (em nível dos canais de potássio ATP-dependentes), aumentando tanto a produção basal de insulina quanto após as refeições.

Estes fármacos se ligam a receptores específicos associados a canais de K^+ na membrana da célula β pancreática. Esta ligação inibe a saída de íons K^+ para fora da célula, promovendo despolarização da célula e propiciando a abertura dos canais de Ca^{++} e seu influxo. O aumento da concentração de Ca^{++} intracelular favorece a secreção hormonal a partir de grânulos de insulina que são expulsos da célula para a corrente sanguínea; Também aumenta a concentração de receptores de insulina na superfície das células, aumentando a sensibilidade à insulina.

Estes fármacos não estimulam a síntese de insulina, apenas promovem sua liberação pelo pâncreas. Além disso, para sua ação, as células β pancreáticas devem estar presentes no organismo, sendo ineficazes em pacientes pancreatizados.

Os principais representantes são:

- ✓ Glipizida (Minidiab®);
- ✓ Glibenclamida (Daonil®);
- ✓ Glimeperida (Amaryl®);
- ✓ Glicazida (Diamicron®);
- ✓ Clorpropamida (Diabinese®).



Droga	Dose	Pico de ação	Duração	Metabólitos	Excreção
Clorpropamida	125-500 mg	2-4 h	24-62 h	ativos	Renal
Glibenclamida	2,5-20 mg	4h	12-24 h	inativos	Renal/fecal (50/50)
Glicazida MR	30-120 mg	6h	24h	inativos	Renal
Glimepirida	1-8 mg	2-3 h	24 h	inativos	Renal/fecal (60/40)

Destes representantes, a Clorpropamida está praticamente em desuso, devido ao seu tempo de duração muito prolongado, apresentando um risco de hipoglicemia muito elevado. As sulfonilureias mais utilizadas são as de 2ª geração (Glibenclamida) e as de última geração (Glicazida e Glimepirida).

As principais características das sulfonilureias são:

- Potência: as sulfonilureias, em doses eficazes, são capazes de reduzir a Glicemia de jejum para até 60-70 mg/dl e a hemoglobina glicosilada em até 1,5-2,0%.
- Fatores preditivos de boa resposta: alguns aspectos relacionados ao paciente garantem uma boa resposta às sulfonilureias, estando relacionadas, principalmente, com a função pancreática do indivíduo. Pacientes com diabetes a mais de 10 anos, com função renal comprometida, não apresentarão vantagem alguma ao fazer uso de sulfonilureias. Os fatores de boa resposta às sulfonilureias são:
 - ✓ Diagnóstico recente de DM
 - ✓ Hiperglicemia de jejum moderada (<220 mg/dl)
 - ✓ Boa função da célula β
 - ✓ Ausência de anticorpos anti-insulina e anti-GAD, marcadores de DM tipo 1.
- Efeitos colaterais: os mais comuns são ganho de peso e reações cutâneas e gastrointestinais. Porém, o mais grave seria representado pela hipoglicemia.
- Contraindicações:
 - ✓ Diabetes tipo 1
 - ✓ Gravidez
 - ✓ Cirurgias de grande porte
 - ✓ Infecções severas
 - ✓ Predisposição a hipoglicemias severas

MEGLITINIDAS (GLINIDAS)

As glinidas, assim como as sulfonilureias, são drogas secretagogos de insulina, mas são menos utilizadas na prática médica. As principais representantes do grupo são **Repaglinida** (Posprand® e Novonorm®) e **Nateglinida** (Starform® e Starlix®).

Quanto ao seu mecanismo de ação, as glinidas ligam-se a canais de potássio e estimulam a secreção de insulina, assim como as sulfonilureias. Contudo, diferentemente destas, as glinidas ligam-se e desligam-se mais rapidamente aos canais de potássio, o que garante um rápido início de ação e alta capacidade de desligamento. Portanto, as glinidas servem como drogas secretoras de insulina para serem administradas no momento das refeições. Deste modo, o indivíduo que faz uso deste medicamento alcança um rápido pico de insulina que, com pouco tempo, volta à normalidade, garantindo um melhor controle de glicemias pós-prandiais.

O fato de as glinidas promoverem o controle apenas da glicemia pós-prandial (após a refeição) fez com que tais medicamentos deixassem de ser utilizados na clínica médica, visto que a glicemia de jejum era muito pouco afetada.

As principais características das glinidas são:

- Efeitos colaterais: hipoglicemia, rinite, sinusite, ganho de peso, cefaleia, diarreia.
- Contra-indicações: disfunções hepática e renal, gravidez e amamentação.
- Doses:
 - Repaglinida: 0,5-4mg; metabolização hepática
 - Nateglinida: 60-120 mg; excreção renal

ACARBOSE

A Acarbose (Aglucose® e Glucobay®) atua, exclusivamente, na inibição das α -glicosidases intestinais, o que diminui a digestão dos oligossacarídeos e a sua conversão em monossacarídeos. Desta forma, a absorção da glicose é reduzida.

Sabendo que a Acarbose age no momento da digestão, conclui-se que seu uso se faz após a refeição, apresentando um bom efeito contra a hiperglicemia pós-prandial (principalmente em pacientes idosos), mas com modesto efeito na glicemia de jejum. Além do controle da glicemia pós-prandial, a Acarbose é indicada nos casos em que há tolerância alterada a glicose.

Sabe-se que a hiperglicemia de jejum que acomete o paciente com DM está relacionada com a secreção hepática de glicose por meio da gliconeogênese. Como as Glinidas e a Acarbose não agem em nível hepático, elas pouco exercem sobre a glicemia de jejum. Portanto, o uso da Acarbose está restrito para aqueles indivíduos que apresentam glicemia de jejum razoável e que apresentam uma boa resposta ao MEV, mas que continuam apresentando glicemia pós-prandial elevada.

As características gerais da Acarbose são:

- Efeitos colaterais: distúrbios gastrointestinais.
- Contraindicações: transtornos digestivos, gravidez, lactação, insuficiência renal e hepática.

METFORMINA

A Metformina (Cloridrato de Metformina®, Diaformin®, Dimefor®, Glucoformin®, etc.) é uma biguandina, caracterizada por ser uma droga sensibilizadora de insulina, agindo também em nível hepático. Seus principais mecanismos de ação podem ser resumidos a:

- Diminui a resistência hepática à insulina, promovendo a inibição da gliconeogênese por meio do bloqueio da PEPCK e da cadeia respiratória. No hepatócito, a metformina promove ainda o estímulo da via de transdução do sinal de insulina e promove a diminuição do ATP intracelular.
- Aumento da captação periférica de glicose.

Agindo em nível hepático e bloqueando a gliconeogênese, fica clara a ação da Metformina sobre a glicemia de jejum. Afora isso, como efeito secundário, ela promove o aumento da captação muscular de glicose.

Além do efeito sobre o sistema hepático e sobre a glicemia, a Metformina apresenta outras características que só trazem benefícios para o paciente diabético, tais como:

- ✓ Atua no metabolismo lipídico: promove a diminuição da lipólise; aumento da esterificação de AGL; aumento da oxidação em fígado e tecido muscular.
- ✓ Outras ações: melhora da hemostasia; diminuição do PAI-1; diminuição da agregação plaquetária; aumento da produção de óxido nítrico.

A Metformina é excretada por via renal, mas sem metabolização. Por esta razão, antes de iniciar o uso desta droga, devemos garantir que o paciente tenha sua função renal preservada. Daí a importância de se avaliar a dosagem

de ureia e creatinina: uma creatinina de 1,4 para mulheres e 1,5 para os homens são fatores que contra-indicam o uso de Metformina nestes pacientes.

OBS¹: O uso de Metformina para idosos sempre deve ser bem avaliado. Sabe-se que os idosos apresentam uma degradação fisiológica da massa muscular. Sabendo que a creatinina é formada a partir da creatina muscular, nota-se que os valores de creatinina sérica nos idosos podem não refletir muito bem a função renal. Tais pacientes, normalmente, podem apresentar creatinina mais baixa, mesmo com a função renal preservada. Para os idosos, portanto, devemos optar pela avaliação do *clearance de creatinina*, e não apenas pela creatinina e ureia sérica.

Podemos destacar os seguintes pontos da Metformina:

- Efeitos colaterais: redução absorção cianocobalamina, efeitos gastrointestinais (mais comuns), reações cutâneas, hepatotoxicidade, acidose láctica. A acidose láctica, embora seja bastante rara, é o efeito colateral mais indesejado. Sua fisiopatologia ainda não está bem descrita. Indivíduos que apresentem predisposição à acidose por outras doenças (por exemplo, insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, sepse, etc.), devem evitar a Metformina.
- Contraindicações: disfunção renal, doenças hepáticas crônicas, DPOC, ICC, alcoolismo, amamentação. O uso de Metformina na gestação ainda não é completamente liberado; contudo, estudos recentes mostraram que este medicamento não apresenta potencial teratogênico.

De um modo geral, a Metformina é a droga de escolha para o início do tratamento da diabetes pois, além de todos os seus efeitos benéficos, ela não induz ganho de peso e não induz insuficiência cardíaca.

TIAZOLIDINEDIONAS (GLITAZONAS)

As Glitazonas, assim como a metformina, atuam como sensibilizadores insulínicos (contudo, elas agem preferencialmente em nível periférico, enquanto a metformina tem o fígado como seu principal sítio de ação). Os dois principais representantes da classe das Glitazonas são a **Rosiglitazona** (Avandia®) e a **Pioglitazona**, que apresentam metabolização hepática.

Embora possa agir no tecido muscular, o principal sítio de ação das Glitazonas é o tecido adiposo. Elas promovem uma conversão da gordura visceral (gordura ruim) em gordura subcutânea (gordura boa), sendo esta menos maléfica sob o ponto de vista metabólico. Fazendo isso, tem-se a diminuição dos fatores liberados pelo tecido adiposo que determinam a resistência à insulina (como o TNF- α e a resistina). De forma secundária, promovem uma maior sensibilidade hepática à insulina e estimula a captação de glicose em nível muscular.

Em resumo, temos como principais mecanismos de ação das glitazonas:

- ✓ Atuação como sensibilizadores insulínicos
- ✓ Ligação a receptores PPAR- γ
- ✓ Principal sítio de ação no tecido adiposo, promovendo aumento da adiponectina e redução de TNF α e resistina
- ✓ Maior sensibilidade hepática a insulina (contudo, a ação periférica é mais marcante)
- ✓ Estímulo à captação de glicose em músculos esqueléticos
- ✓ Outros efeitos
 - Reduz colesterol total, TG e LDL pequenas e densas
 - Diminuição do PAI-1 (marcador de coagulação)
 - Melhora da pressão arterial
 - Redução de marcadores inflamatórios
- Efeitos colaterais: infecções do trato respiratório superior, cefaleia, edema, anemia e ganho de peso, hepatotoxicidade. Podem induzir a insuficiência cardíaca.
- Contraindicações: hepatopatias, alcoolismo, ICC (classe III e IV).

Devido ao fato de poder trazer riscos cardiovasculares, as Glitazonas estão em segundo plano quando comparadas à Metformina. Contudo, preconiza-se o uso das Glitazonas naqueles pacientes que não toleram a Metformina.

INCRETINOMIMÉTICOS

As incretinas representam a classe de antidiabéticos orais mais recentemente estudada. A principal ação dos incretinomiméticos é o aumento da atividade do *peptídeo Glucagon-like (GLP)*.

O GLP é um hormônio secretado pelo intestino (principalmente em íleo terminal e cólon) em resposta a presença de alimento. Quando liberado, ele promove o retardo do esvaziamento gástrico (garantindo uma sensação de saciedade precoce), diminui a secreção de glucagon, aumenta a sensibilidade insulina, aumenta proliferação e diminui apoptose células β . Além disso, é rapidamente degradado pela DPP IV.

Conclui-se, pois, que o GLP é um hormônio antidiabético essencial para o organismo. De fato, provou-se que pacientes com diabetes não apresentam uma boa secreção do GLP.

Os incretinomiméticos são, portanto, drogas que, de uma forma ou de outra, aumentam a atividade de GLP. O principal incretinomimético é o **Exenatide** (Vytarin® e Byetta®), um agonista da GLP. Este tem a grande vantagem de ser administrado por via oral e, além disso, induzindo menos náuseas e ganho de peso.

Do ponto de vista bioquímico, os incretinomiméticos apresentam estrutura semelhante a da GLP, mas apresentam meia-vida maior que a dos outros antidiabéticos por apresentarem resistência à ação da DPP IV. Os incretinomiméticos apresentam ações glicorregulatórias semelhantes ao GLP, podendo-se fazer uso combinado com metformina ou sulfonilureia. Seus efeitos colaterais incluem: interferência na absorção de outros medicamentos e, como principal efeito colateral, a náusea.

INIBIDORES DPP- IV

Os inibidores da DPP IV (Sitagliptina, Vildagliptina e Saxagliptina, todos via oral) são medicamentos que se ligam à enzima DPP-IV, impedindo a degradação do GLP endógeno. Com isso, espera-se que os inibidores de DPP IV promovam todos os efeitos do GLP, tais como: retardar o esvaziamento gástrico, aumentar a secreção de insulina, diminuir a secreção de glucagon.

Existentes em diversos sítios de ação (células epiteliais, endoteliais e linfócitos T) e vários outros substratos: substância P, neuropeptídeo Y, GLP 2, enterostatina, entre outros. Pode ser utilizado em monoterapia ou terapia combinada com metformina ou glitazonas, com menor efeito sobre ganho de peso e retardo no esvaziamento gástrico.

INSULINOTERAPIA

O uso de insulina para paciente diabético tipo 1 é praticamente obrigatório, visto que o uso de antidiabéticos orais é ineficaz nestes pacientes, partindo do pressuposto que, quando a DM tipo 1 se manifesta em um indivíduo, este já apresenta um comprometimento de, pelo menos, 90% de suas células β pancreáticas (principal sítio de ação dos medicamentos antidiabéticos orais). O DM tipo 1 é, portanto, um quadro emergencial, que exige a insulinização imediata do paciente.

Para pacientes com DM tipo 2, segundo o algoritmo previamente visto, a insulinoterapia deve ser tentada em caso de fracasso da terapia com antidiabéticos orais, o que geralmente ocorre com cerca de 10 anos de tratamento. Contudo, alguns pacientes podem demonstrar a necessidade eminente de fazer uso de Insulina logo no início do tratamento, e não como última escolha.

Portanto, a indicação para o uso de insulina no diabetes melito recém diagnosticado deve seguir as características clínicas do paciente: doentes que chegam com histórico de perda de peso significativa, poliúria acentuada, polidipsia, polifagia, etc. Se desde o diagnóstico o paciente já se queixa de tais sintomas, significa dizer que aquele achado de glicemia elevada não foi ao acaso, mas já reflete um caso de diabetes descompensado, de modo que o paciente já seja dependente de insulina. Esta indicação segue a *teoria da glicotoxicidade* (ver OBS¹⁸), visto que os hipoglicemiantes orais são ineficazes para valores glicêmicos acima de 270 mg/dl.

OBS²: Normalmente, para que a glicose estimule a secreção de insulina em nível pancreático, ela precisa ser internalizada por meio dos GLUT. Contudo, na vigência de glicemias muito elevadas, ocorre uma dessensibilização dos receptores de glicose e os transportadores tornam-se indisponíveis na membrana, o que dificulta a liberação de insulina, caracterizando a *glicotoxicidade* e explicando o fato de que pacientes com DM tipo 2, se não tratados adequadamente, podem necessitar da utilização de insulina exógena. Na instalação deste quadro, o uso de hipoglicemiantes orais é ineficaz.

Objetivos da Insulinoterapia.

A insulinoterapia, de uma forma geral, tem a finalidade de realizar uma **reposição fisiológica de insulina**, isto é, manter os níveis de insulina o mais próximo possível do normal constantemente. Para isso, devemos “imitar”, ao pé da letra, a fisiologia pancreática.

Sabe-se que o pâncreas, fisiologicamente, apresenta uma secreção basal e constante de insulina que, após as refeições, é suplementada com picos adicionais pós-prandiais. Portanto, a insulinoterapia deve obedecer ao seguinte esquema:

- ✓ **Secreção basal** de 1 U.I. (unidades internacionais) por hora.
- ✓ **Secreção prandial** de 1 UI a cada 12 g de carboidrato e 0,3-0,5 U para cada 100 kcal de proteína e gordura.

Indicações e formas de uso.

As principais indicações e formas de uso da insulina são resumidas nos seguintes tópicos:

- ✓ Pacientes diabéticos tipo 2 com glicemias muito elevadas (já ao diagnóstico) devem fazer uso de insulina, com dose inicial de 0,4 U/kg 50/50 (isto é, metade pela manhã e metade à noite) e aumentos de 2-3 UI/dia. Podemos suspender o uso após controle em 2-3 semanas, até que haja a recuperação da secreção de insulina, e seguir com manutenção do controle em longo prazo com dieta e hipoglicemiantes orais.

- ✓ Devemos **associar insulina a antidiabéticos orais** em casos de glicemia persistentemente maior que 160 mg/dl com HbA1C insatisfatória com uso de doses máximas de antidiabéticos orais. Devemos utilizar dose única de NPH, Glargina ou Levemir ao deitar, 0,1 – 0,2 UI/kg, com ajustes a cada 3 dias de acordo com glicemia de jejum.
- ✓ A **insulinoterapia plena** pode ser utilizada em casos de glicemia de jejum < 120, mas com glicemia pós-prandial > 180. Este é o típico caso de pacientes com glicemia de jejum normal, mas que apresentam HbA1C alterada, o que pode ser provada por estas hiperglicemias pós-prandiais. Neste momento, é prudente optar por insulinoterapia em doses matinais e noturnas, além de suspender sulfoniluréias e, em alguns casos, manter sensibilizadores (como a Metformina). Além destas medidas, devemos adicionar insulinas de ação rápida ou ultra-rápida nas principais refeições.

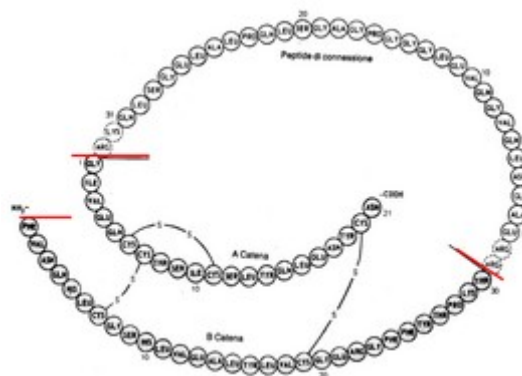
Tipos de insulina.

A insulina é o hormônio responsável pela redução da glicemia, ao promover o ingresso de glicose nas células. Esta é também essencial no consumo de carboidratos, na síntese de proteínas e no armazenamento de lipídios (gorduras).

A insulina é composta por duas cadeias: a cadeia α e a cadeia β . Quando produzida, é co-secretada juntamente ao peptídeo C (que é liberado no sangue em concentrações iguais aos da insulina, como vimos anteriormente).

Comercialmente, temos as seguintes apresentações de insulina:

- ✓ Frascos com 10 ml (= 1000 UI), que são utilizados com seringas;
- ✓ Refis com 3 ml (=300 UI), utilizados com canetas.



OBS¹⁹: Nota-se que, cada 1 ml, contém 100 unidades de insulina (U.I.). A seringa para injeção subcutânea tem a capacidade de 1 ml (100 unidades, portanto).

O armazenamento dos compartimentos de insulina deve ser criterioso. Os frascos fechados devem ser mantidos na geladeira (2 a 4°C). Os frascos abertos, isto é, que estão em uso, não devem, obrigatoriamente, permanecer na geladeira, mas guardados em ambiente fresco, com temperatura amena, podendo durar até 30 dias nesta situação. O refil, armazenado na caneta, também não necessita ser guardado na geladeira. O transporte da insulina pode ser feito normalmente, contanto que os recipientes não sejam expostos ao sol.

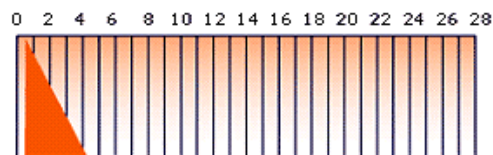
Importante saber que as diferentes formas comerciais de insulina apresentam diferenças quanto ao início e duração de ação, o que nos garante a possibilidade de manipular e repor a insulina o mais próximo do fisiológico possível. De uma forma geral, temos:

	Início (min)	Pico 9(h)	Duração (h)
Ultrarrápida			
• Lispro (Humalog [®])	< 15	0,5 – 1,5	4 - 6
• Aspart (Novorapid [®])	< 15	0,5 – 1,5	4 - 6
• Glulisina (Apidra [®])	10-15	0,5 – 1,0	4 - 5
Rápida (insulina regular)			
• Humulin [®]	30 -60	2 - 3	6 - 10
Intermediária			
• NPH (Humulin N [®])	120 - 180	5 - 7	13 - 16
Prolongada			
• Glargina (Lantus [®])	120 - 180	Sem pico	Mais de 30
• Detemir (Levemir [®])	120 - 180	Sem pico	Mais de 24

De um modo geral, temos:

- **Insulinas ultrarrápidas** (Lispro, Asparte e Glulisina): apresentam, em média, 15 minutos para início de ação, com pico em torno de 1 hora, podendo agir por até 6 horas. É esta modalidade de insulina que deve ser administrada antes das refeições principais do paciente (café, almoço e jantar), em torno de 15 minutos antes de se alimentar. Comparando com a fisiologia pancreática, elas seriam responsáveis pelo pico de insulina pós-prandial.

A produção dos análogos de ação prolongada foi garantida pela troca da prolina da cadeia β por um ácido aspártico. Essa inversão de aminoácidos fez com que a molécula fosse mais rapidamente absorvida, apresentasse um início de ação mais rápido e duração mais curta. Sabendo que este tipo de insulina tem absorção 2x mais rápida e eliminação em metade do tempo, podemos optar por seu uso antes das refeições e seus efeitos nos períodos pós-prandiais, reduzindo o risco de hiperglicemia tardia.



- **Insulinas rápidas** (também chamadas de **insulinas regulares**): com início de ação entre 30 – 60 minutos, durando de 6 a 10 horas. Também pode ser utilizada como insulina pré-prandial, mas com a desvantagem de ter que ser administrada cerca de 30 minutos antes das refeições. Além disso, como seu efeito chega a atingir 10 horas de duração (que corresponde a um tempo maior do que o intervalo entre o almoço e o jantar), quando o paciente for fazer uso da dose antes do jantar, ele pode ser acometido por hipoglicemia.

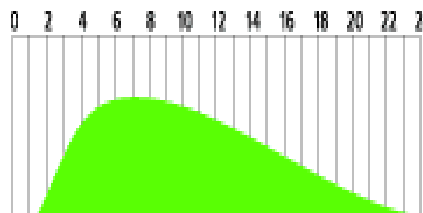
A insulina regular foi a primeira a ser utilizada. Sua molécula foi modificada com a adição de zinco, promovendo a formação de hexâmeros, o que facilita sua deposição no tecido celular subcutâneo (garantindo um tempo de ação mais duradouro).

Sua aplicação deve evitar atraso na correção da hiperglicemia pós prandial. Contudo, como já foi mencionado, pode haver hipoglicemia tardia (pois ela tem uma duração de ação muito longa).

- **Insulinas intermediárias:** são as mais utilizadas (apesar de um refil não adequado) por serem fornecidas pelo Governo Federal. A insulina NPH – principal representante – tem um início de ação de 2 a 3 horas, podendo durar até 16 horas. Será utilizada, portanto, como insulina basal.

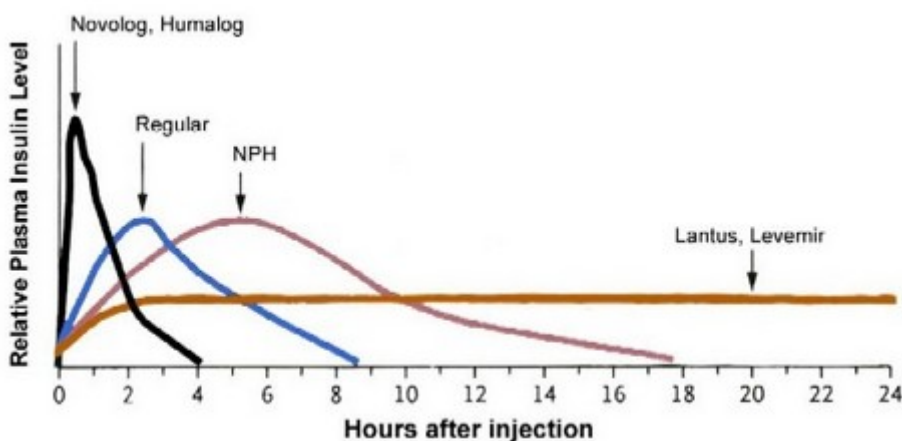
A insulina NPH foi desenvolvida em 1946 a partir da adição de protamina à insulina regular. Isso lhe garantiu um início de ação um pouco mais tardio (1-3 horas), com pico de ação de 5-7 horas e duração entre 13 e 16 horas. Isso a tornou bastante utilizável.

Pode apresentar riscos de hipoglicemias no pico e escapes após 10-14 horas. Além de poder causar hipoglicemia, por ter um tempo de ação limitado a 16 horas, o paciente pode correr o risco de passar 8 horas de seu dia sem insulina. Isso faz com que este tipo de insulina ainda não preencha um perfil favorável.



- **Insulinas de ação prolongada** (Glargina e Detemir): tem um início de ação por volta de 2 a 3 horas, mas com a vantagem de não apresentar pico de ação, mas permanecerem em platô e agirem por mais de 24 a 30 horas. Seriam, portanto, as apresentações ideais para a manutenção de insulina basal.

No que diz respeito à insulina de ação prolongada, temos a Glargina (formada a partir da troca do aminoácido 21 pela asparagina e adição de 2 argininas na posição 30, o que causou uma mudança no ponto isoelétrico e pH levando a precipitação em meio neutro, com liberação lenta) e a Detemir (cuja modificação estrutural garante sua ligação a AG alifático propiciando ligação com albumina com liberação gradual em nível tecidual). A grande vantagem destas insulinas é a diminuição expressiva no risco de hipoglicemia (pois não fazem pico) e dão uma boa cobertura ao longo do período de 24 horas.



Esquemas de insulinização.

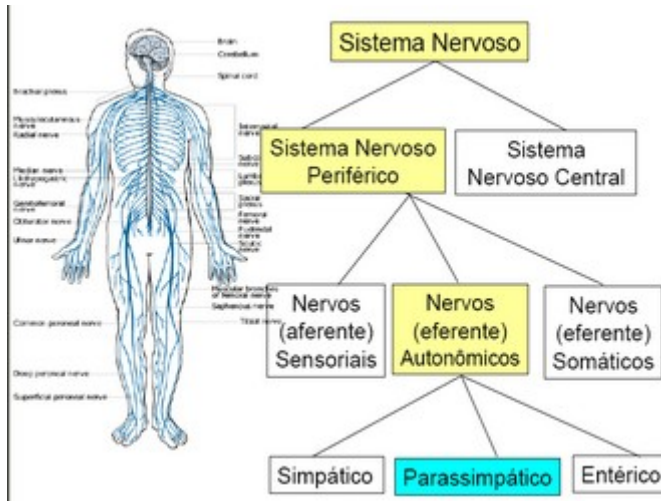
- Tratamento convencional: consiste em 2 aplicações diárias de insulina NPH (a mais utilizada, por ser fornecida pelo Governo Federal). Podemos fazer uso de uma **dose de 0,3-0,4 UI de insulina/kg de peso**, sendo 60-70% da dose pela manhã (7 horas) e o restante (30-40%) a noite (21h). Este esquema é passível de ajustes, a depender do controle glicêmico por meio da HbA1C e da medida da glicemia domiciliar (para maiores informações sobre o ajuste, veja OBS²⁰). Em resumo, podemos lançar mão do seguinte esquema:
 - ✓ Insulina NPH, dose 70/30: 2/3 pela manhã; 1/3 antes de dormir + Insulina regular pré-prandial. A insulina, durante o almoço, é liberada durante o pico da NPH.
 - ✓ Como esquema inicial, podemos prescrever: Insulina NPH 100 U.I./ml (OBS: cada ampola tem 3 ml)
 - Aplicar 12 unidades antes do café da manhã;
 - Aplicar 6 unidades antes de dormir.
- Múltiplas doses de insulina
 - ✓ Insulina basal
 - ✓ Insulina ultrarrápida pré-prandial
 - ✓ Mais fisiológico

- Esquema mais adequado: por mimetizarem o funcionamento pancreático de forma mais fiel, o melhor esquema de tratamento caracteriza-se pelo uso de uma insulina de ação prolongada pela manhã (como a **Glargina**, que funcionará como insulina basal) associada a “bolus” pré-prandiais de insulina ultra-rápida (**Lispro**, por exemplo).
- Controles e ajustes por glicemia capilar a cada 3-7 dias, avaliando a glicemia pré-prandial (imediatamente antes da refeição) e pós-prandiais (em torno de 2 horas após cada refeição).

VISÃO GERAL DOS FÁRMACOS COM AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO (Professora Edilene Bega)

O **sistema nervoso** (SN) é um aparelho único do ponto de vista funcional: o sistema nervoso e o sistema endócrino controlam as funções do corpo praticamente sozinhos. Didaticamente, podemos dividir o SN de duas formas:

- ✓ Do ponto de vista anatômico, podemos dividir o sistema nervoso em duas grandes partes: o **sistema nervoso central (S.N.C.)** e o **sistema nervoso periférico (S.N.P.)**. O primeiro reúne as estruturas situadas dentro do crânio (encéfalo) e da coluna vertebral (medula espinal), enquanto o segundo reúne as estruturas distribuídas pelo organismo (nervos, plexos e gânglios periféricos).
- ✓ Já do ponto de vista funcional, o sistema nervoso deve ser dividido em **sistema nervoso somático (S.N.S.)** e **sistema nervoso autonômico (S.N.A.)**, de modo que o primeiro está relacionado com funções submetidas a comandos conscientes (sejam motores ou sensitivos, estando relacionado com receptores sensitivos e com músculos estriados esqueléticos) e o segundo, por sua vez, está relacionado com a inervação inconsciente de glândulas, músculo cardíaco e músculo liso.



Portanto, o sistema nervoso periférico, bem como os componentes dos sistemas nervosos somático e autonômico, apresentam as **fibras nervosas** ou **nervos** como importantes componentes. Funcionalmente, podemos classificar os nervos da seguinte maneira:

- **Nervos aferentes (sensoriais):** responsáveis pela transmissão da informação da periferia para o SNC.
- **Nervos eferentes somáticos (motores):** transportam informações do SNC para os músculos esqueléticos de maneira voluntária e direta.
- **Nervos eferentes autonômicos:** compreendem, coletivamente, ao sistema nervoso autonômico (SNA). São conhecidos como agentes executores pois, através deles, o SNC exerce o controle da maior parte dos sistemas corporais de maneira interrompida.

Entretanto, devemos tomar nota que o sistema nervoso autônomo não é independente do restante do sistema nervoso central; ao contrário: o SNA é interligado e controlado pelo SNC por estruturas como o hipotálamo (que coordena vários centros endócrinos e viscerais para garantir a homeostasia), sistema límbico (relacionado com estímulos emocionais) e com a formação reticular (conjunto de fibras que ligam estes centros viscerais encefálicos aos centros viscerais medulares). O sistema nervoso autônomo é, portanto, a parte do sistema nervoso que está relacionada ao controle da *vida vegetativa*, ou seja, que controla funções como a respiração, circulação do sangue, controle de temperatura e digestão. Boa parte dos fármacos estudados neste capítulo se relaciona com estes componentes.

O sistema nervoso somático (*"soma" = parede corporal*), por sua vez, é constituído por estruturas controlam ações voluntárias, como a contração de um músculo estriado esquelético, ou modalidades sensitivas elementares e facilmente interpretadas (conduzidas por fibras aferentes somáticas, levando estímulos relacionados com tato, pressão, dor, temperatura, etc.). Os fármacos com ação neste componente do sistema nervoso são praticamente representados pelos relaxantes musculares, cujo uso pode ser útil tanto para a clínica médica (como em patologias que cursam com contração muscular patológica) como na área cirúrgica (partindo-se do pressuposto que o próprio tônus basal muscular possa ser impróprio para a realização de certos procedimentos).

Boa parte dos fármacos que atuam no sistema nervoso também funciona em nível central (partindo-se do pressuposto que os sistemas nervosos autônomo e somático apresentam importantes componentes dentro do SNC, alguns fármacos podem atuar em nível central para obter resultados farmacológicos periféricos). Entretanto, as principais classes farmacológicas que agem em nível central e tratam de afecções que acometem, principalmente, o SNC (como a doença de Parkinson, a depressão e a esquizofrenia, além de outras classes relacionadas ao SN, como os opiáceos, os anticonvulsivantes e anestésicos gerais) serão vistas em capítulos específicos.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo (SNA), também conhecido como visceral ou da vida vegetativa, é responsável por coordenar a inervação das estruturas viscerais, sendo ele muito importante para a integração da atividade das vísceras no sentido da manutenção da homeostase.

O componente aferente deste sistema é responsável por conduzir impulsos nervosos originados em receptores viscerais (visceroceptores) a áreas específicas do sistema nervoso central. O componente eferente leva impulsos de certos centros até as estruturas viscerais, terminando, pois, em **músculos lisos**, **músculo cardíaco** ou **glândulas**. Por definição neuroanatômica, denomina-se sistema nervoso autônomo apenas o componente eferente deste sistema visceral, que se divide em **simpático** e **parassimpático**. O principal objetivo deste tópico é, pois, apontar as principais características das vias eferentes do SNA.

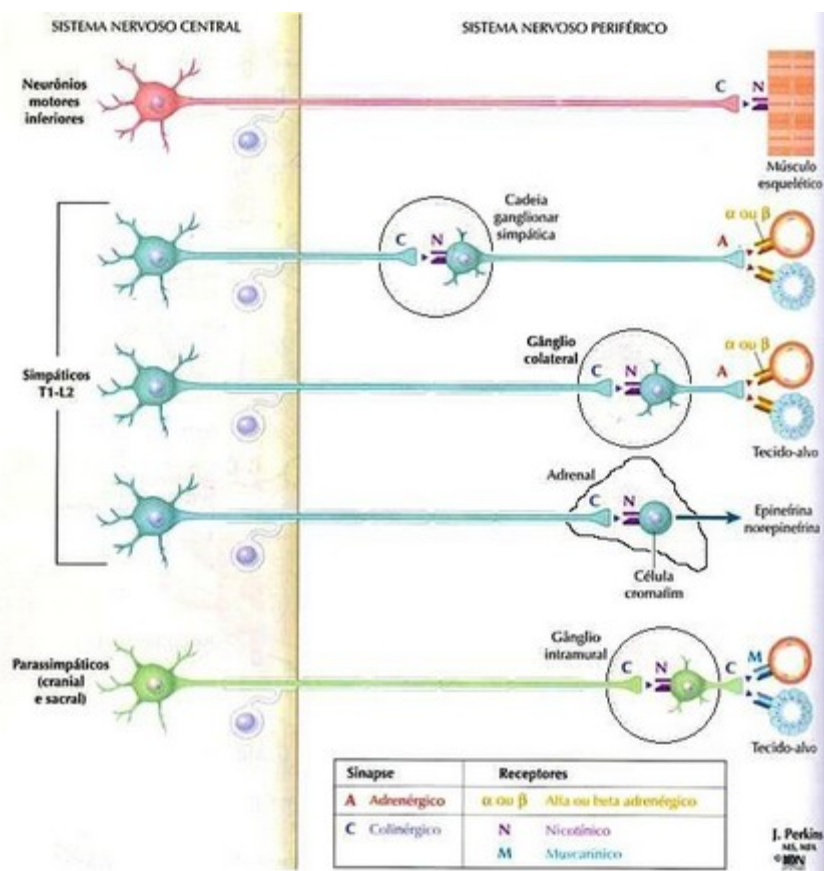
GENERALIDADES SOBRE O SNA

O sistema nervoso autônomo está relacionado com o controle das funções corporais, pois é o responsável pelas respostas reflexas de natureza automática e controla a musculatura lisa, a musculatura cardíaca e as glândulas exócrinas. Desta maneira, é ele quem realiza o controle da pressão arterial, aumento da frequência respiratória, os movimentos peristálticos, a secreção de determinadas substâncias, etc.

Apesar de ser denominado como sistema nervoso autônomo, ele não é independente do restante do sistema nervoso: na verdade, ele é interligado ao hipotálamo e à formação reticular, centros que coordenam respostas comportamentais e viscerais para garantir a homeostasia do organismo.

A organização estrutural do ramo eferente do SNA difere daquela do sistema nervoso somático, visto que as fibras eferentes somáticas se originam dos corpos celulares localizados no sistema nervoso central (SNC) e inervam o músculo estriado sem sinapses interpostas. Em contraste, o componente eferente do SNA é representado, basicamente, por dois neurônios, em que **neurônios pré-ganglionares**, que surgem de corpos celulares no eixo cerebroespinal, fazem sinapses com **neurônios pós-ganglionares**, que se originam em **gânglios autônomos** fora do SNC. Desta forma, podemos resumir que a unidade funcional do SNA se resume nos dois neurônios principais de suas vias eferentes:

- ✓ O primeiro neurônio (chamado de **pré-ganglionar**) tem seu corpo celular localizado no cérebro ou na medula espinal. Seu axônio deixa o SNC para fazer sinapse com o 2º neurônio localizado em gânglios nervosos autônomos.
- ✓ O segundo neurônio (chamado de **pós-ganglionar**) tem seu corpo celular localizado em gânglios fora do SNC. Seus axônios alcançam o órgão visceral.



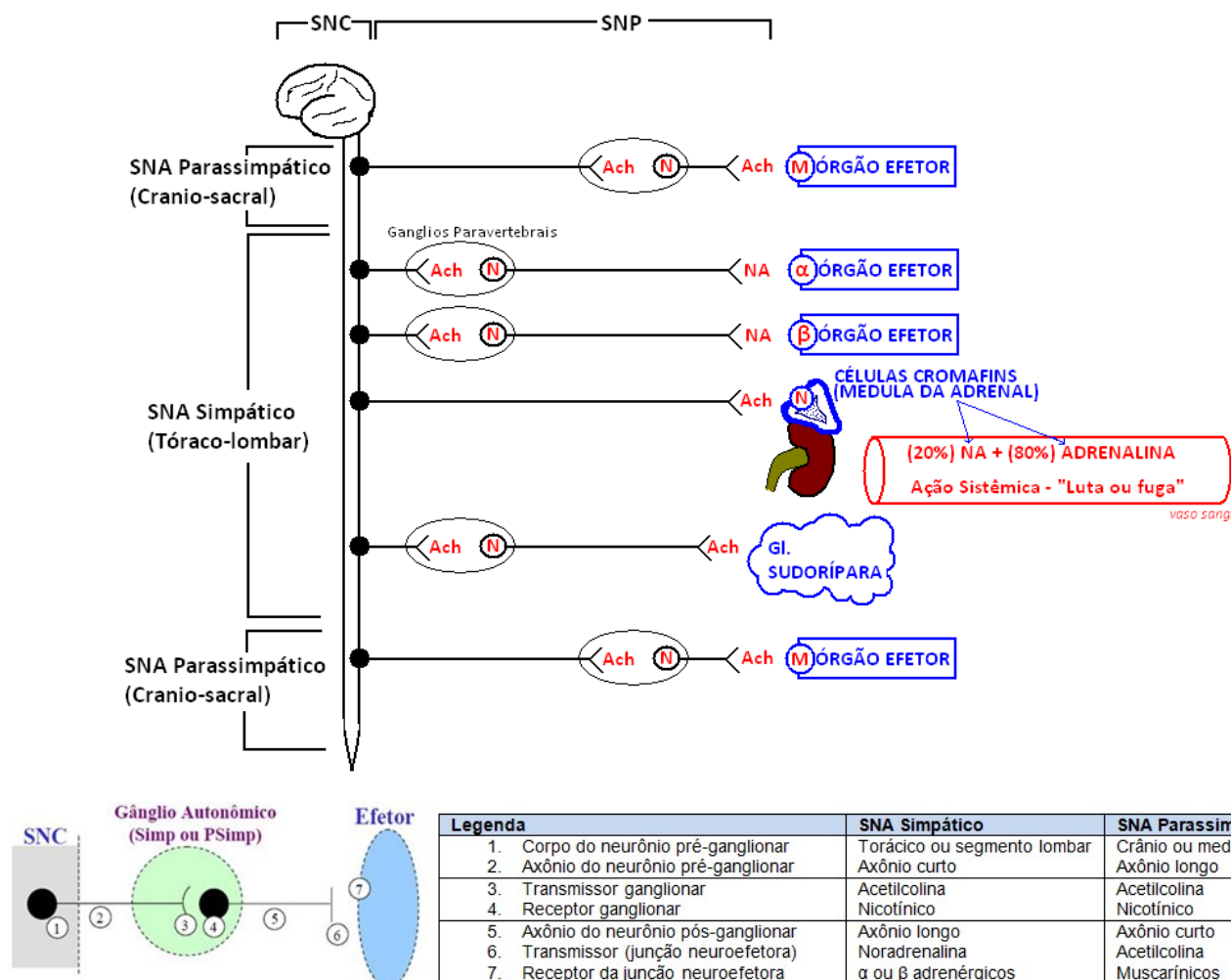
DIVISÃO DO SNA E DIFERENÇAS ENTRE O SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

Como já foi mostrado antes, o SNA apresenta dois componentes: a divisão simpática e a divisão parassimpática. Ambas as partes coordenam os aspectos fisiológicos que ocorrem continuamente no dia-a-dia do ser humano, adaptando-o as mais adversas situações que ocorrem no meio.

Embora sejam duas partes de um mesmo sistema, os componentes simpático e parassimpático diferem em muitos pontos, sejam eles anatômicos, bioquímicos ou funcionais. Basicamente, o **SNA simpático** medeia reações de luta e estresse, enquanto que o **SNA parassimpático** medeia reações de repouso e digestão.

Em resumo, falemos agora das principais diferenças entre estes dois componentes, ressaltando:

- ✓ Diferenças anatômicas;
- ✓ Diferenças bioquímicas ou farmacológicas;
- ✓ Diferenças funcionais ou fisiológicas.



Diferenças anatômicas.

Do ponto de vista anatômico, as duas divisões do sistema nervoso autônomo podem ser diferenciadas observando-se a localização dos seus neurônios pré-ganglionares, o tamanho de cada uma de suas fibras e a localização dos neurônios pós-ganglionares.

- **Posição dos neurônios pré-ganglionares:** no sistema nervoso simpático, os neurônios pré-ganglionares localizam-se no corno lateral da medula torácica e lombar alta (entre T1 e L2). Diz-se, pois, que **o sistema nervoso simpático é tóraco-lombar**. No sistema nervoso parassimpático, eles se localizam no tronco encefálico (dentro do crânio, em núcleos eferentes viscerais gerais dos nervos cranianos: oculomotor, facial, glossofaríngeo e vago) e na medula sacral (S2, S3 e S4). Diz-se, pois, que **o sistema nervoso parassimpático é crânio-sacral**.
- **Posição dos neurônios pós-ganglionares:** no sistema nervoso simpático, os neurônios pós-ganglionares, ou seja, os gânglios, localizam-se longe das vísceras-alvo e próximo da coluna vertebral, formando os gânglios **paravertebrais** e **pré-vertebrais**. No sistema nervoso parassimpático, os neurônios pós-ganglionares localizam-se próximo ou dentro das vísceras (como ocorre com o plexo de Meissner e o de Auerbach, situados na própria parede do tubo digestivo).
- **Tamanho das fibras pré e pós-ganglionares:** em consequência da posição dos gânglios, o tamanho das fibras pré e pós-ganglionares dos dois sistemas são diferentes: a pré-ganglionar do SN simpático é curta e a pós é longa; a pré-ganglionar do SN parassimpático é longa e a pós é curta.

Diferenças bioquímicas.

As diferenças bioquímicas são as mais importantes do ponto de vista farmacológico, pois dizem respeito à ação das drogas em nível do SNA: as drogas que imitam a ação do sistema nervoso simpático são denominadas **simpatomiméticas**, ao passo em que as drogas que imitam ações do parassimpático são chamadas de **parassipatomiméticas**.

Podemos destacar as seguintes diferenças bioquímicas:

- **Neurotransmissores:**
 - ✓ Os neurotransmissores do simpático são predominantemente representados pela **noradrenalina** (com afinidade significativa pelos receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\beta 1$). Note que não se tem fibras adrenérgicas no SNP, apenas no SNC. Porém, as células cromafins da medula adrenal têm a capacidade de secretar adrenalina diretamente na corrente sanguínea (e não em outras fibras nervosas), isso devido a presença da enzima fenilalanina-metil-transferase.
 - ✓ Já o parassimpático apresenta como neurotransmissor predominante a **acetilcolina** (tanto na transmissão ganglionar quanto na estimulação do órgão efector), apresentando então, ambas as fibras colinérgicas.
- **Fibras:** a partir da natureza do neurotransmissor secretado, a fibra nervosa pode ser classificada especificamente: as fibras nervosas que liberam acetilcolina são chamadas **colinérgicas** e que liberam noradrenalina, **adrenérgicas**. As fibras pré-ganglionares, tanto simpáticas como parassimpáticas, e as fibras pós-ganglionares parassimpáticas são colinérgicas. Contudo, a maioria das fibras pós-ganglionares do sistema simpático é adrenérgica. Fazem exceção as fibras que innervam as glândulas sudoríparas e os vasos dos músculos estriados esqueléticos que, apesar de simpáticas, são colinérgicas.
- **Receptores:**
 - ✓ O SNA simpático apresenta, nas fibras pós-sinápticas, **receptores nicotínicos** (classificados como colinérgicos, que receptam a Ach de fibras pré-ganglionares e que também estão presentes nas células cromafins da medula da glândula adrenal) e, na superfície dos órgãos efetores, apresentam **receptores noradrenérgicos** (que receptam noradrenalina secretada pelas fibras pós-ganglionares do simpático): $\alpha 1$ e $\alpha 2$; $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$. Embora não haja fibras adrenérgicas no SNP, há receptores com grande afinidade pela adrenalina, sendo esta liberada pelas células cromafins da glândula supra-renal.
 - ✓ Os receptores do parassimpático são do tipo colinérgicos: **receptores nicotínicos** (presentes nos gânglios) e **receptores muscarínicos** (presentes predominantemente na musculatura lisa de órgãos efetores e nos gânglios, tendo estes uma função secundária), dos tipos M1, M2, M3, M4 e M5. Note que também encontramos receptores nicotínicos em músculos estriados esqueléticos, mas estes, representam órgãos efetores do sistema nervoso somático.

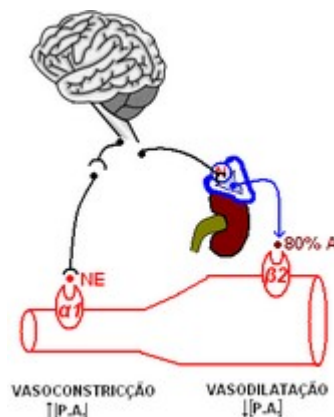
Diferenças fisiológicas.

De um modo geral, agora do ponto de vista fisiológico, o sistema simpático tem ação antagônica à do parassimpático em um determinado órgão: classicamente, diz-se que o SNA simpático é responsável por preparar o corpo para a luta ou para fuga; ao passo em que o SNA parassimpático faz o contrário, preparando o corpo para o repouso. Esta afirmação, entretanto, não é válida em todos os casos. Assim, por exemplo, nas glândulas salivares, os dois sistemas aumentam a secreção, embora a secreção produzida por ação parassimpática seja mais fluida e muito mais abundante.

De fato, a inervação autônoma é mista para a maioria dos órgãos, ou seja: recebem tanto um componente simpático como um parassimpático que, no geral, realizam funções antagonistas. Entretanto, alguns órgãos têm inervação puramente simpática, como as glândulas sudoríparas, os músculos eretores do pêlo e o corpo pineal de vários animais.

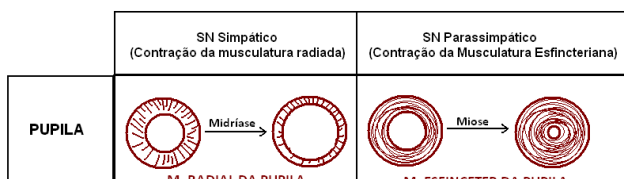
Em resumo, podemos destacar as seguintes diferenças funcionais:

- ✓ O **coração** recebe inervação simpática via **receptores $\beta 1$** , que determinam cronotropismo e inotropismo positivo (aumento da velocidade e da força de contração), enquanto que recebe inervação parassimpática via **receptores M2**, a qual diminui ambos.
- ✓ Os **vasos sanguíneos** recebem inervação simpática direta via **receptores $\alpha 1$** (que determina vasoconstrição a partir de sua maior afinidade com a noradrenalina) e **$\beta 2$** (que determina vasodilatação a partir de sua maior afinidade com a adrenalina secretada pelas células cromafins da adrenal). Há ainda a influência do *fator de relaxamento endotélio dependente* (FRED, representado pelo próprio óxido nítrico).
- ✓ Os **brônquios** só recebem inervação direta parassimpática (**receptores M**), cuja ação realiza broncoespasmo (redução da luz da árvore respiratória); porém, os brônquios apresentam receptores adrenérgicos (**$\beta 2$** , com afinidade adrenérgica maior que noradrenérgica) em sua musculatura lisa que, captando adrenalina via corrente sanguínea, determina efeito broncodilatador.
- ✓ Os **rins** recebem uma inervação única e simpática, através de estímulo por **receptores $\beta 3$** , importante na liberação da renina para a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I (no sistema renina-angiotensina).
- ✓ Em nível do trato gastrointestinal, de um modo geral, o sistema nervoso simpático inibe a motilidade (promovendo menor esvaziamento gástrico e menor peristaltismo) por meio de **receptores β** (cuja estimulação exagerada pode causar constipação). Já o SN parassimpático, por meio de **receptores M1**, favorece a digestão,



aumentando o esvaziamento gástrico e o peristaltismo intestinal (quando muito estimulado, pode causar diarreias).

- ✓ Em nível da **bexiga**, temos dois músculos (o músculo destrutor e esfíncteriano da bexiga) cuja contração é estimulada pelos dois sistemas: o sistema nervoso simpático, via **receptores α_1** , realiza a contração do músculo esfíncteriano da bexiga e o relaxamento do destrutor (determinando, portanto, retenção urinária); o sistema nervoso parassimpático, via **receptores M**, realiza a contração do destrutor e o relaxamento do esfíncteriano (determinando, portanto, a micção). No entanto, quando há uma grande liberação de adrenalina (em casos de clima luta ou fuga intensos), existe uma compensação automática do tônus vagal estimulando o SN parassimpático, o que desencadeia a liberação da urina.
- ✓ Na **pupila**, assim como na bexiga, ambos os sistemas estimulam a contração de músculos justapostos, mas a contração de cada um exerce um efeito diferente no diâmetro da pupila: por meio da inervação simpática (oriunda de fibras pré-ganglionares do gânglio cervical superior do tronco simpático) e **receptores α_1** , ocorre a contração do músculo radial da pupila, resultando em **midríase** (aumento da pupila). A inervação parassimpática (proveniente de fibras viscerais do III par de nervos cranianos, o N. Oculomotor), por meio da estimulação de **receptores M**, ocorre a contração do músculo esfíncteriano, resultando em **miose** (diminuição da pupila).
- ✓ A **glândula supra-renal** (adrenal) é uma exceção geral há alguns aspectos da inervação autônoma: ela recebe apenas uma longa fibra colinérgica simpática que faz sinapse com as células cromafins localizadas em sua medula, uma vez que estas apresentam a mesma origem embriológica das fibras pós-ganglionares do SNA simpático, apresentando a mesma funcionalidade. As células cromafins (que são catecolinérgicas: secretam 20% de noradrenalina e 80% de adrenalina), sobre estímulo simpático e captação via **receptores nicotínicos (N)**, secretam catecolaminas diretamente na corrente sanguínea.
- ✓ As **glândulas salivares** também recebem inervação dual, mas não antagônicas: enquanto que o sistema nervoso simpático estimula a secreção de uma saliva mais rica em enzimas (mais mucosa), o sistema nervoso parassimpático estimula a secreção de água na mesma (saliva mais diluída).
- ✓ As **glândulas sudoríparas** também são exceção, pelo fato de receber inervação simpática exclusiva, mas ambas as fibras são colinérgicas (diferentemente dos demais órgãos de inervação simpática, cuja fibra pós-sináptica é noradrenérgica).



Órgãos	Inervação simpática	Inervação parassimpática	Outros
Coração	$\beta_1 \rightarrow$ Cronotropismo e Inotropismo positivos (taquicardia).	M2 \rightarrow Cronotropismo e inotropismo negativos (bradicardia).	
Vasos sanguíneos	α_1 (+ NA) \rightarrow Vasoconstricção β_2 (+Adrenalina) \rightarrow Vasodilatação	Receptores muscarínicos no endotélio (+ Ach) \rightarrow FRED \rightarrow Relaxamento (vasodilatação)	
Rins	$\beta_3 \rightarrow$ Liberação de Renina	-	
Brônquios	β_2 (+ Adrenalina) \rightarrow broncodilatação	M (+Ach) \rightarrow Broncoconstricção	Histamina \rightarrow Broncoconstricção
Trato gastro-intestinal	β_1 (+ NE) \rightarrow Inibe o esvaziamento gástrico e motilidade intestinal	M1 \rightarrow Estimula o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal. Estimula a produção de HCl	
Bexiga	$\alpha \rightarrow$ Contração do músculo esfíncteriano (retenção urinária)	M \rightarrow contração do músculo destrutor (micção)	
Pupila	$\alpha_1 \rightarrow$ Contração do músculo radial da pupila (midríase)	M \rightarrow contração do músculo esfíncter da pupila (miose)	
Glândula supra-renal	Receptores Nicotínicos das células cromafins (+ Ach) \rightarrow liberação de catecolaminas (20% de NA e 80% de Adrenalina)	-	

OBS¹: A ação dos fármacos sobre os gânglios simpáticos, no intuito de se obter uma resposta específica, quase sempre é acompanhada de efeitos adversos: isso porque, como já vimos, a localização dos gânglios nervosos simpáticos faz com que a resposta desse sistema seja mais difusa, de modo que, ao tentar se estimular o gânglio relacionado com a inervação cardíaca, por exemplo, possa haver respostas indesejáveis no estômago. É por esta razão que o estudo dos subtipos dos receptores torna-se cada vez mais importante, no intuito de obter respostas mais específicas.

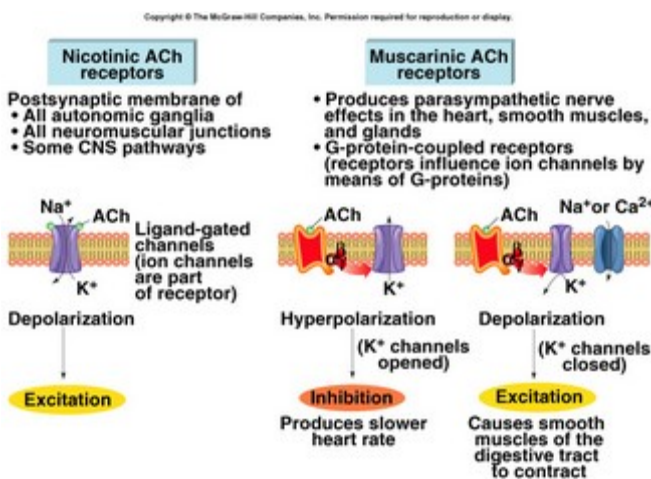
TIPOS DE FIBRAS NEVOSAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E RECEPTORES

As fibras nevosas simpáticas e parassimpáticas são classificadas de acordo com o tipo de neurotransmissor liberado na fenda sináptica:

- **Fibras adrenérgicas:** secretam o neurotransmissor **noradrenalina** (sua captação é feita por receptores alfa e beta).
- **Fibras colinérgicas:** secretam o neurotransmissor **acetilcolina** (sua captação se dá por receptores muscarínicos e nicotínicos).

Quanto aos receptores, podem ser de três tipos:

- **Receptor nicotínico:** receptor para fibras colinérgicas estimulado pela nicotina, que capta ACh. Está presente nos receptores das fibras pós-ganglionares tanto do SN simpático quanto do parassimpático. Quanto aos órgãos alvo, estão presentes apenas no músculo estriado esquelético (sistema nervoso somático).
- **Receptor muscarínico:** receptor para fibras colinérgicas estimulado pela muscarina, que também capta ACh. Nos órgãos alvo, estão presentes: glândula sudorípara (simpático), músculo liso e glândulas (parassimpático).
- **Receptor adrenérgico:** receptor para fibras adrenérgicas (que secretam noradrenalina), podendo ser de dois tipos: receptores alfa (1 e 2) e beta (1 e 2).

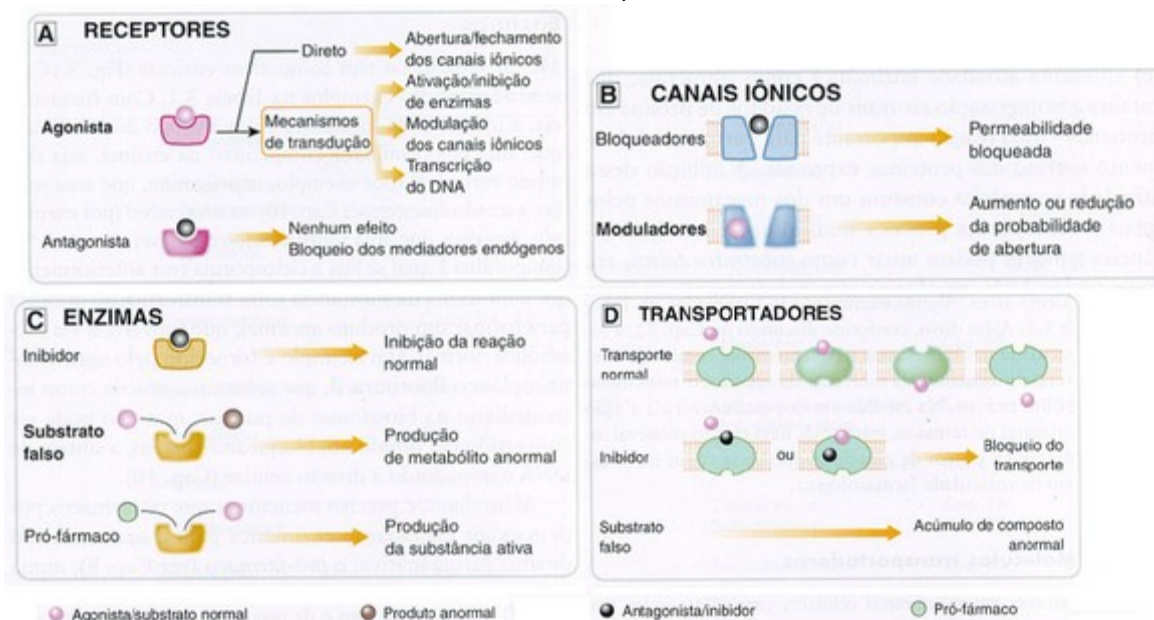


NEUROTRANSMISORES DO SNA

- ✓ Ambos os sistemas, simpático e parassimpático, apresentam fibras pré-ganglionares **colinérgicas**, ou seja, que liberam acetilcolina (ACh).
- ✓ A fibra pós-ganglionar parassimpática libera **ACh** (sinapses colinérgicas).
- ✓ A fibra pós-ganglionar simpática libera **noradrenalina** (NE), mas algumas liberam ACh (sinapses adrenérgicas ou colinérgicas simpáticas).

CONCEITOS FARMACOLÓGICOS E TERMINOLOGIA

De um modo geral, os fármacos relacionados ao sistema nervoso autônomo apresentam quatro sítios de ação: receptores nervosos, canais iônicos, enzimas e moléculas transportadoras.



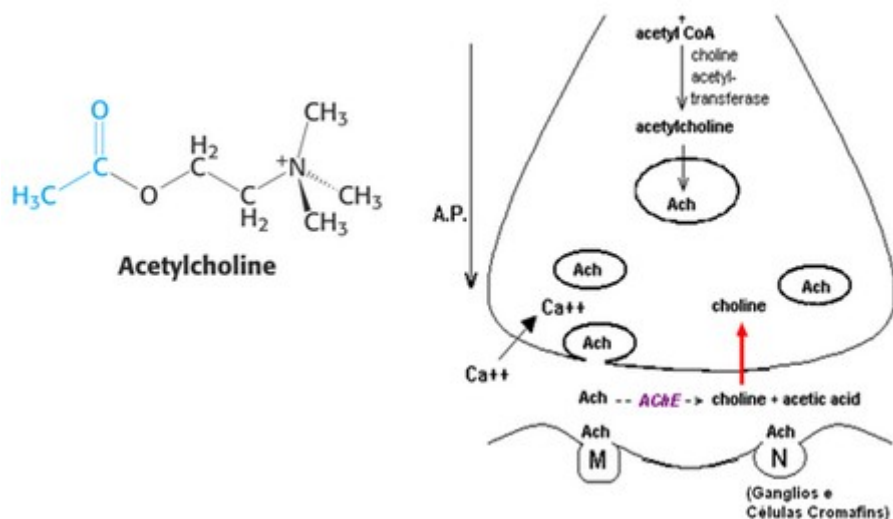
Tais fármacos, sejam eles com ação simpática ou com ação parassimpática, recebem denominações específicas, para as quais é importante determinar suas definições e sinônimos:

- **Fármacos parassimpatomiméticos (agonistas parassimpáticos = agonistas muscarínicos = colinomiméticos):** são substâncias que apresentam atividade de estimular (agonista) uma determinada atividade intrínseca parassimpática. Os fármacos colinomiméticos podem atuar de três maneiras principais: (1) Agonistas muscarínicos: mimetizam a ação do receptor muscarínico; (2) Estimuladores ganglionares: mimetizam os receptores nicotínicos ganglionares; (3) Inibidores colinesterase: previnem a degradação da ACh pela AChE, mimetizando a ação parassimpática.
- **Fármaco parassimpatolítico (antagonista ou bloqueador parassimpático = bloqueador muscarínico = colinolítico):** são drogas cuja função é bloquear e/ou inibir respostas do sistema nervoso autônomo parassimpático. Os fármacos colinomiméticos podem atuar de três maneiras principais: (1) Antagonistas muscarínicos: bloqueiam a ação do receptor muscarínico; (2) Bloqueadores ganglionares: bloqueiam os receptores nicotínicos ganglionares; (3) Bloqueadores neuromusculares: bloqueiam ACh.
- **Fármacos simpatomiméticos (agonistas simpáticos):** são substâncias que produzem efeitos provocados pela estimulação dos nervos simpáticos.
- **Fármaco simpatolítico (antagonista ou bloqueador simpático):** são fármacos cuja função consiste em inibir ou bloquear a ação do sistema nervoso simpático. Sua maioria é representada por fármacos anti-hipertensivos.

FÁRMACOS PARASSIMPATOMIMÉTICOS (COLINOMIMÉTICOS)

Como vimos anteriormente, a acetilcolina (ACh) é um importante neurotransmissor do sistema nervoso autônomo. Isso porque todos os neurônios pré-ganglionares do SNA e os neurônios pós-ganglionares do SNA parassimpático são colinérgicos.

Os fármacos que funcionam baseando-se no mecanismo de ação da acetilcolina o fazem em nível sináptico. A acetilcolina é sintetizada nos terminais axonais pela Acetil-transferase da Colina a partir da Colina e do Acetil-CoA. Depois de liberada na fenda sináptica e interagido com seus receptores (nicotínicos e muscarínicos), ela deve ser removida. A remoção deste neurotransmissor da fenda sináptica é efetuada pela Acetilcolinesterase (AChE), uma enzima que a degrada em Acetato e Colina (esta é reabsorvida pela membrana pré-sináptica).

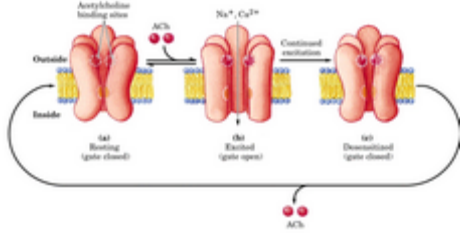
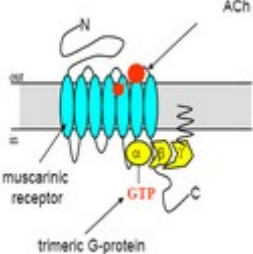


ETAPAS NA TRANSMISSÃO NEUROQUÍMICA

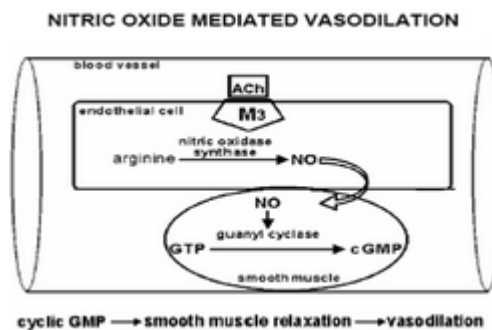
- ✓ Síntese do transmissor
- ✓ Armazenamento
- ✓ Liberação por um potencial de ação
- ✓ Interação do transmissor com os receptores na célula efetora (alteração-resposta)
- ✓ Remoção rápida do transmissor da vizinhança dos receptores.
- ✓ Recuperação da célula efetora ao estado inicial.

RECEPTORES COLINÉRGICOS

O neurotransmissor tanto da fibra pré-ganglionar como da pós-ganglionar do sistema nervoso autônomo parassimpático é a **acetilcolina**; entretanto, seus receptores podem ser **nicotínicos** ou **muscarínicos**, que diferem em muitos pontos.

Receptores nicotínicos	Receptores muscarínicos
<p>Localização:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nn → Ganglio autônomo; medula da adrenal ✓ Nm → Placa terminal; junção neuromuscular (somática) 	<p>Localização:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ M1 → Gânglio autônomo (função secundária); tecido gástrico ✓ M2 → Músculo cardíaco ✓ M3 → Músculo liso; glândulas ✓ M4, M5 → SNC
<p>São ionotrópicos: funcionam por abertura rápida do canal iônico.</p> 	<p>São metabotrópicos e acoplados a proteína G:</p> 
<p>Os receptores nicotínicos, tanto os musculares como os neuronais, são canais iônicos regulados por ligantes como a acetilcolina e a nicotina. Dependendo de sua localização, estes receptores se diferem farmacologicamente. O receptor muscular é uma estrutura pentamérica constituído por quatro subunidades distintas (α, α, β, δ e γ). Os receptores neuronais são diversos e complexos em suas estruturas, podendo ser constituídos por até oito subunidades distintas, porém o significado funcional desta diversidade permanece incerto.</p>	<p>Estão descritos pelo menos 5 tipos de receptores, de M1 a M5. A ação que exercem depende da sua localização, assim como do tipo de proteína G a que estão acoplados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1, 3 e 5: Acoplados a Fosfolipase C (Na célula muscular lisa e glandular). Aumento da atividade da PLC, que degrada fosfolípidos da membrana aumentando a concentração citoplasmática de trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 leva à liberação para o citoplasma do cálcio (Ca²⁺) induzindo a contração. O segundo mensageiro é o IP₃. • M2 e 4: Acoplados a Adenilato ou Guanilato Ciclase. O segundo mensageiro é o AMPc.

OBS²: Agonistas muscarínicos também atuam via receptores M3 nas células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos. Quando o agonista ativa estes receptores, as células endoteliais liberam em seguida o óxido nítrico (NO) no músculo liso vascular, causando assim o relaxamento (vasodilatação). A importância fisiológica dos receptores muscarínicos nas células endoteliais ainda não é muito compreendida. Portanto, com a ação de mimetização de receptores muscarínicos, há a formação de FRED, aumentando a luz dos vasos sanguíneos.

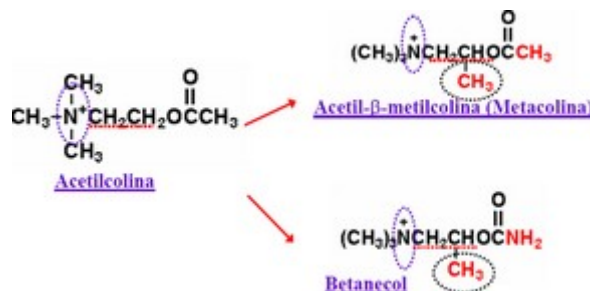


CLASSIFICAÇÃO DOS COLINOMIMÉTICOS

Os fármacos parassimpatomiméticos ou colinomiméticos são drogas que produzem respostas de órgãos terminais semelhantes às produzidas pelo estímulo do nervo parassimpático. Pertencem ao grupo de substâncias conhecidas como **colinérgicas**, pois atuam de forma direta ou indireta nos locais dos receptores colinérgicos para produzir suas respostas.

- **Colinomiméticos de ação direta:** a droga age sobre um receptor colinérgico, funcionando como um agonista do próprio receptor. Os principais representantes são:
 - Ésteres da colina: Betanecol, Carbacol, Metacolina.
 - Alcaloides: Pilocarpina, Muscarina, Oxotremorine, Nicotina.
- **Colinomiméticos de ação indireta:** não agem sobre um colinoceptor, mas em qualquer etapa reação do mecanismo de transdução do sinal ou do próprio metabolismo da acetilcolina (como os inibidores da colinesterase). Os principais representantes são:
 - Carbamatos: Neostigmina, Fisostigmina.
 - Organofosfatos: Isoflurofato, Ecotiofato.

A síntese das drogas parassimpatomiméticas se dá por meio de modificações na estrutura da molécula ACh, o que leva ao desenvolvimento de compostos derivados de ésteres da colina, clinicamente mais importantes do que a ACh, e alcaloides.



COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA – ÉSTERES DE COLINA

Vejamos o uso terapêutico das drogas agonistas derivadas dos ésteres de colina:

Ação no TGI e Urinário.

- **Betanecol** (Urecholine®; Liberan®): utilizado para tratar retenção urinária no pós-operatório e/ou neurogênica e atua ainda como estimulador da motilidade gastrointestinal (via oral ou SC).
 - ✓ A bexiga, quando sofre ação do SN simpático não contrabalanceada pelo SN parassimpático, apresenta contração do músculo esfíncteriano, o que explica a retenção urinária. Ao se administrar uma droga com ação parassimpatomimética, esta estimula a contração do músculo detrusor da bexiga por meio da interação com receptores M, facilitando a micção.
 - ✓ Efeitos colaterais: aumento da motilidade do TGI (cólicas), broncoespasmo, bradicardia.
 - ✓ Na necessidade de administrar drogas colinomiméticas para pacientes asmáticos, devemos realizar um acompanhamento adequado, uma vez que os mesmos receptores muscarínicos que realizam contração do detrusor na bexiga também estão presentes na musculatura lisa dos brônquios, podendo causar broncoconstrição. Em caso de broncoconstrição induzida por estes fármacos, a adrenalina seria a medida mais eficaz, mas não o mais indicado, pelo fato de ela agir em outros órgãos de maneira não-específica. O mais correto a se fazer é lançar mão de fármacos agonistas β2-específicos, como a Xantina, Teofilina e o Fenoterol (utilizados nas “bombinhas” dos asmáticos).

Ação odontológica.

- **Cevimelina** (Evinoxac®): funciona como sialogogo, combatendo a xerostomia (“boca seca”). Um agonista muscarínico apresenta propriedades sialogogas, pois as glândulas salivares recebem inervação dupla, com efeito cinético (somatório). A ação parassimpática estimula a produção de água pela saliva, hidratando mais a cavidade oral.

Oftalmologia.

- **Cloreto de Acetilcolina** (Miochol®): com efeito local, realiza uma miose rápida por contração parassimpática do músculo esfíncter da pupila.
- **Carbacol** (Isopto Cachol®): não é bem absorvido no trato gastrointestinal nem pode atravessar a barreira hemato-encefálica. No geral, se administra por via tópica ocular ou por meio de uma injeção intra-ocular. O carbacol não é metabolizado pela enzima acetilcolinesterase, seus efeitos no organismo duram entre 4 e 6 horas se administrado por via tópica e 24 horas se administrado por via intra-ocular.
 - ✓ O carbacol é um parassimpatomimético que estimula tanto os receptores muscarínicos como o nicotínicos. Na administração ocular tópica e intra-ocular, seus principais efeitos são a miose (importante para algumas cirurgias oftalmológicas) e um aumento do fluxo do humor aquoso (auxiliando no tratamento do glaucoma).
 - ✓ O glaucoma é resultado, de um modo geral, de um aumento da pressão do globo ocular, que pode ser causado por uma produção exacerbada do humor aquoso (glaucoma de ângulo aberto) ou por uma drenagem inadequada do mesmo (glaucoma de ângulo fechado). Indica-se agonistas muscarínicos para o tratamento de **glaucoma de ângulo fechado** pois, ao contrair a musculatura ciliar, há um relaxamento dos ligamentos do cristalino, acomodando os mesmos e favorecendo uma melhor drenagem do humor aquoso. É por isso que um antagonista muscarínico pode interferir em cirurgias de glaucoma de ângulo fechado.
 - ✓ O uso do carbacol, assim como os dos demais agonistas muscarínicos, está contra-indicados em pacientes com asma, insuficiência coronária, úlceras pépticas e incontinência urinária. A ação parassimpatomimética deste fármaco poderá exacerbar os sintomas destes transtornos.

Diagnósticos laboratoriais.

- **Metacolina**: instrumento de diagnóstico para algumas situações, tais como:
 - ✓ Disautonomia
 - ✓ Envenenamento pelo alcaloide Beladona
 - ✓ Teste de reatividade das vias aéreas em indivíduos asmáticos
 - ✓ OBS: É resistente à ação da colinesterase.

Contra-indicações.

- ✓ Hipertireoidismo: causa arritmia.
- ✓ Asma: aumenta a reatividade das vias aéreas.
- ✓ Insuficiência coronariana: aumenta queda da resistência periférica devido a estimulação da produção de NO (FRED), relaxando a musculatura dos vasos.
- ✓ Úlcera péptica: aumenta a atividade TGI (via M1) e secreção de ácidos clorídricos.
- ✓ Obstrução mecânica da bexiga ou TGI: pois força o esvaziamento.

Toxicidade dos ésteres da colina.

Os principais sinais de toxicidade por ésteres de colina são:

- | | |
|---|--|
| ✓ Rash cutâneo; | ✓ Miose; |
| ✓ Sudorese (diaforese), pois a inervação das glândulas sudoríparas é uma exceção do sistema simpático, por ser estimulada por neurônios colinérgicos; | ✓ Cefaleia; |
| ✓ Cólicas abdominais (aumento do peristaltismo); | ✓ Salivação; |
| ✓ Contrações da bexiga; | ✓ Broncoespasmo; |
| ✓ Espasmos na acomodação visual; | ✓ Lacrimejamento; |
| | ✓ Hipotensão (queda da resistência periférica pela liberação de FRED); |
| | ✓ Bradicardia. |

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA (SINTÉTICOS) - ALCALOIDES COLINÉRGICOS

- **Muscarina:** é um alcaloide extraído de alguns fungos capaz de promover miose.
- **Nicotina:** é uma substância alcaloide básica, líquida e de cor amarela, que constitui o princípio ativo do tabaco. A nicotina age sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina. Em pequenas quantidades, estimula-os, o que causa uma liberação de adrenalina e prazer. Em grandes quantidades, bloqueia-os, sendo esta a causa da sua toxicidade e eficácia como inseticida. A nicotina é metabolizada e convertida em nitrosaminos, substâncias que podem alterar a estruturas de bases nitrogenadas do DNA, causando uma falha de transcrição, levando à possibilidade de desenvolvimento do câncer.
- **Pilocarpina** (Isopto Carpine®; Pilocan®): é um alcaloide extraído das folhas da planta jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*), uma espécie vegetal disponível somente no Brasil. É um potente agonista muscarínico hidrolisado lentamente, sem efeitos nicotínicos. Serve como antídoto contra envenenamentos por Atropina (derivado da *Belladonna*) a ser administrada via intravenosa sob auxílio médico especializado – lembrando que a atropina é um bloqueador muscarínico, tendo, portanto, uma ação contrária à da pilocarpina.
 - ✓ O principal uso da Pilocarpina é como colírio para glaucoma. Por isso, em se tratando de uma substância agonista muscarínica, deve-se ter cuidados redobrados para pacientes com hipersensibilidade brônquica (asmáticos) que fazem uso desse tipo de colírio, uma vez que, estimulando receptores muscarínicos, pode-se desencadear um efeito broncoespasmogênico.
 - ✓ A Pilocarpina é uma droga sialogoga (por funcionar como um agonista muscarínico), combatendo a xerostomia (“boca seca”). Deve ser administrada 5 mg, 3 vezes/dia imediatamente após as refeições (indicação radioterapia em pacientes vítimas de tumores malignos de cabeça e pescoço).
 - ✓ Efeitos colaterais: Contração da íris, diminuindo visão periférica e percepção de claridade; Bradicardia e vasodilatação, queda da pressão arterial; Aumento da sudorese; Aumento na frequência urinária.
 - ✓ Contra-indicações: Asma de difícil controle; Hipersensibilidade à pilocarpina; Portadores de doenças oftálmicas nas quais a miose seja indesejável.

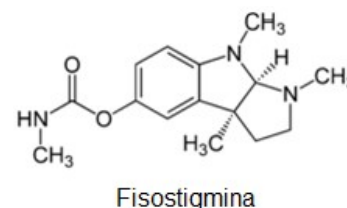
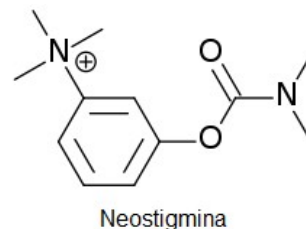


OBS³: Beladona (*Atropa belladonna*) é um vegetal com pequenas sementes cujas bagas são extremamente tóxicas, de onde se extraem a **Atropina**, importante **bloqueador muscarínico** (parassimpático). Os sinais de intoxicação por atropina são: pupilas dilatadas, sede, dificuldades de deglutição, ardor na garganta, alucinações, convulsões. Usa-se também Atropina como coadjuvante quando se faz anestésias gerais para evitar paradas cardiorrespiratórias. Isso porque as anestésias gerais têm forte tendência de estimular efeitos muscarínicos (parassimpáticos), realizando broncoespasmo, bradicardia e aumento de secreções. Com isso, o bloqueio muscarínico feito pela atropina vem como um efeito protetor a *ação bradicárdica* das anestésias.

OBS⁴: Em casos de intoxicação por atropina (em que ocorre bloqueio generalizado dos receptores muscarínicos), faz-se uso de Pilocarpina, cujo efeito é contrário, no intuito de mimetizar os receptores previamente bloqueados pela Atropina. Porém, a afinidade de ligação do receptor M com a pilocarpina ou com a atropina se dá a partir da diferença de concentração entre ambos, sendo a preferência desviada para quem estiver em maior concentração.

COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA – CARBAMATOS

- **Neostigmina** (Normastig®): é um parassimpaticomimético de ação indireta inibindo reversivelmente a enzima Acetilcolinesterase. Foi sintetizada pela primeira vez em 1931 por Aeschlimann e Reinert.
 - Mecanismo de ação: a Neostigmina se liga ao sítio aniônico da acetilcolinesterase. A droga se liga ao sítio da enzima impedindo a quebra de acetilcolina e consequentemente aumentando a concentração desta.
 - Farmacologia: por interferir na degradação de acetilcolina, a neostigmina estimula indiretamente os receptores nicotínicos e muscarínicos. Diferente da Fisostigmina, a neostigmina possui um nitrogênio quartenário e, portanto, é mais polar, e não consegue chegar ao Sistema Nervoso Central, e o efeito nos músculos esqueléticos é maior que o da Fisostigmina. A Neostigmina possui curta duração de ação (normalmente de 30 minutos a 2 horas).
 - Usos clínicos: é usada para aumentar o tônus muscular em pacientes portadores de miastenia gravis e rotineiramente, na recuperação pós-anestésica para reverter o efeito dos bloqueadores musculares não-despolarizantes, como Rocurônio e Vecurônio. Seu uso na pós-anestesia é acompanhado com a administração conjunta de Atropina, para reverter os efeitos da estimulação do sistema nervoso parassimpático causado pelo agonismo dos receptores muscarínicos. Pode ser usada para a retenção urinária, causada pela anestesia geral. Outras indicações para o uso incluem a Síndrome de Olgvie, na qual há uma pseudo-obstrução crítica do cólon. A neostigmina pode causar bradicardia que pode ser revertida com o uso de atropina ou glicopirrolato.
- **Fisostigmina:** também conhecida como Eserina, é um parassimpaticomimético de ação indireta pela ação da inibição da acetilcolinesterase. Foi sintetizado em 1935 pelos químicos Percy Lavon Julian e Josef Piki.
 - Mecanismo de ação: age inibindo o metabolismo de acetilcolina, inibindo a acetilcolinesterase estimulando os receptores nicotínicos e muscarínicos.
 - Usos clínicos: é indicada para o tratamento de miastenia gravis, glaucoma, esvaziamento gástrico lento, etc. Por ser uma amina terciária, ela pode atravessar a barreira hemato-encefálica e pode ser usada para o tratamento de sobredoses de medicamentos como atropina, escopolamina e outras drogas anticolinérgicas.
 - Efeitos colaterais: incluem a depressão e uma overdose pode acarretar na síndrome colinérgica.



COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA – ORGANOFOSFATOS OU ORGANOFOSFORADOS

Os Organofosforados são compostos orgânicos que contêm fósforo como parte da molécula. Eles são amplamente utilizados em agropecuária como inseticidas, herbicidas e reguladores do crescimento das plantas, na guerra química e como agentes terapêuticos.

Os pesticidas organofosforados reagem com as enzimas que possuem resíduos do aminoácido serina (enzimas de serina) no sítio ativo, entre elas a acetilcolinesterase, que decompõe a acetilcolina após a transmissão do impulso nervoso de um neurônio a outro.

Ao ser decomposta, a acetilcolinesterase não pode mais decompor a acetilcolina, que se acumula nos receptores sinápticos, impedindo as transmissões nervosas. Em mamíferos, estes efeitos caracterizam-se principalmente por lacrimejamento, salivação, sudorese, diarreia, tremores e distúrbios cardiorrespiratórios. Estes últimos são decorrentes de broncoconstrição, aumento das secreções brônquicas e bradicardia, bem como de depressão do sistema nervoso central, sendo as principais causas de morbidade e mortalidade por tais produtos.

OBS⁵: Os **Organofosforados** (populares “chumbinhos”, presentes nos venenos de rato) agem, portanto, como **parassimpatomiméticos de ação indireta** (pois não agem sobre receptores muscarínicos, mas sobre enzimas do metabolismo da acetilcolina), cuja ação se dá pela **inibição da acetilcolinesterase**, sendo eles, portanto, classificados como iAChE, aumentando, desse modo, as concentrações de ACh nas fendas sinápticas. Os sinais do envenenamento por organofosforados são: bradicardia, incontinência fecal e urinária, broncoespasmo, sudorese excessiva, miose. Há, com isso, um mimetismo de receptores muscarínicos por ACh endógena.

OBS⁴: O verdadeiro antídoto utilizado para intoxicação por organofosforado chama-se **Pralidoxima**, que quebra a ligação dos organofosforado com a AChE. Porém, este efeito se dá de uma maneira muito lenta. Por isso, não se pode deixar de administrar a Atropina nesses casos, pois o paciente pode não resistir aos efeitos dos organofosforados e vir a óbito. Portanto, a primeira conduta a ser tomada diante de uma intoxicação por Organofosforados é, de fato, a administração de Atropina, para que o efeito se dê de maneira mais eficaz.

FÁRMACOS PARASSIMPATOLÍTICOS

Como vimos anteriormente, os parassimpatolíticos – cujo principal representante é a **Atropina** – são substâncias que bloqueiam a ação parassimpática no organismo e, de um modo indireto, mimetizam a ação simpática, promovendo, como resultados finais, efeitos simpáticos: midríase, taquicardia, vasoconstricção, etc.

A Atropina (Tonaton®) é um alcaloide, encontrado na planta *Atropa belladonna* e outras de sua família, que interfere na ação da acetilcolina no organismo. Ela funciona como um antagonista muscarínico, que age nas terminações nervosas parassimpáticas, inibindo-as.

A *Atropa belladonna* (ou erva-moura mortal) fornece principalmente o alcaloide Atropina (dl-hiosciamina). O mesmo alcaloide é encontrado na *Datura stramonium*, conhecida como estramônio ou *figueira-do-inferno*, *pilrito*, ou ainda *maçã-do-diabo*. A atropina é formada por ésteres orgânicos pela combinação de um ácido aromático (ácido trópico) e bases orgânicas complexas formando tropina (tropanol).



PLATE XXVII.—*Atropa belladonna* (*Deadly nightshade*). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica*.)

PROPRIEDADES DA ATROPINA

No coração, a atropina atua bloqueando o efeito do nódulo sinoatrial, o que aumenta a condução através do nódulo atrioventricular e, conseqüentemente, o batimento cardíaco. No estômago e intestino, pode ser usado como agente antiespasmódico para os distúrbios gastrintestinais e tratamento da úlcera péptica, reduzindo ainda sua função secretória. Em doses mínimas, a atropina inibe a atividade das glândulas sudoríparas e a pele torna-se seca e quente.

A transpiração pode ser inibida a ponto de aumentar a temperatura corpórea, porém este efeito é notável apenas depois da utilização de doses altas, ou sob temperaturas ambientes elevadas. Nos lactentes e nas crianças, doses moderadas dos pode causar febre atropínica.

FARMACOCINÉTICA

Tem absorção veloz no trato gastrintestinal. Ela também chega a circulação quando for aplicada topicamente na mucosa do corpo. A absorção pela pele íntegra é pequena, embora seja eficiente na região retroauricular (atrás da orelha). O metabolismo hepático é responsável pela eliminação de aproximadamente 50% da dose, enquanto o restante é eliminado inalterado na urina. A atropina é absorvida rapidamente pelo trato gastrintestinal. Tem meia-vida de cerca de 2 horas. A atropina tem a capacidade de atravessar a barreira placentária

AÇÃO FARMACOLÓGICA DA ATROPINA

A atropina é um antagonista competitivo das ações da acetilcolina e outros agonistas muscarínicos. Ela compete com estes agonistas por um local de ligação comum no receptor muscarínico. Como o antagonismo da atropina é competitivo, ele pode ser anulado se a concentração da Acetilcolina ou de agonistas colinérgicos nos locais receptores do órgão efector for aumentada suficientemente. Todos os receptores muscarínicos (M1 a M5) são passíveis de serem bloqueados pela ação da atropina: os existentes nas glândulas exócrinas, músculos liso e cardíaco, gânglios autônomos e neurônios intramurais.

A atropina quase não produz efeitos detectáveis no SNC nas doses usadas na prática clínica. Em doses terapêuticas (0,5 a 1,0 mg), a atropina causa apenas excitação vagal suave em consequência da estimulação da medula e centros cerebrais superiores.

Com doses tóxicas da atropina, a excitação central torna-se mais acentuada, produzindo agitação, irritabilidade, desorientação, alucinações ou delírio. Com doses ainda maiores, a estimulação pode ser seguida de depressão resultando em colapso circulatório e insuficiência respiratória depois de um período de paralisia e coma.

O efeito principal da Atropina no coração é alterar a frequência cardíaca. Embora a resposta predominante seja taquicardia, a frequência cardíaca, muitas vezes, diminui transitoriamente com as doses clínicas médias (0,4 a 0,6 mg). Em doses clínicas, a atropina reverte totalmente a vasodilatação periférica e redução súbita da pressão arterial causadas pelos ésteres da colina (Betanecol, Carbacol). Por outro lado, quando administrada isoladamente, seu efeito nos vasos sanguíneos e pressão arterial não é acentuado nem constante.

A atropina inibe as secreções nasais, orais, faríngeas e brônquicas e, dessa forma, resseca as mucosas das vias respiratórias. Essa ação é especialmente pronunciada se as secreções forem excessivas e constitui-se na base para a utilização da Atropina como medicamento pré-anestésico.

INDICAÇÕES DA ATROPINA

- ✓ Parassimpaticolítico;
- ✓ Antiespasmódico;
- ✓ Anti-secretor;
- ✓ Intoxicação por inseticidas (organofosforados);
- ✓ Dilatador dos brônquios no colapso respiratório;
- ✓ Edema pulmonar;
- ✓ Midriático na dilatação da pupila;
- ✓ Antídoto da eserina, pilocarpina, morfina, carbamato, arecolina, organofosforados, clorofórmio, adubos químicos e inseticidas;
- ✓ Contaminação por gases neurotóxicos, como o Sarin, VX e Soman.

CONTRAINDICAÇÕES

- ✓ Glaucoma;
- ✓ Íleo paralítico;
- ✓ Estenose pilórica;
- ✓ Hipertrofia prostática;
- ✓ Coronariopatias;
- ✓ Cardiopatia chagásica;
- ✓ Pacientes sensíveis a qualquer alcaloide ou barbitúrico;
- ✓ Gestantes.

EFEITOS ADVERSOS

Como qualquer bloqueador colinérgico causa:

- ✓ Secura de lábios (xerostomia)
- ✓ Constipação intestinal
- ✓ Alucinações
- ✓ Tremores
- ✓ Fadiga
- ✓ Fotofobia

FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

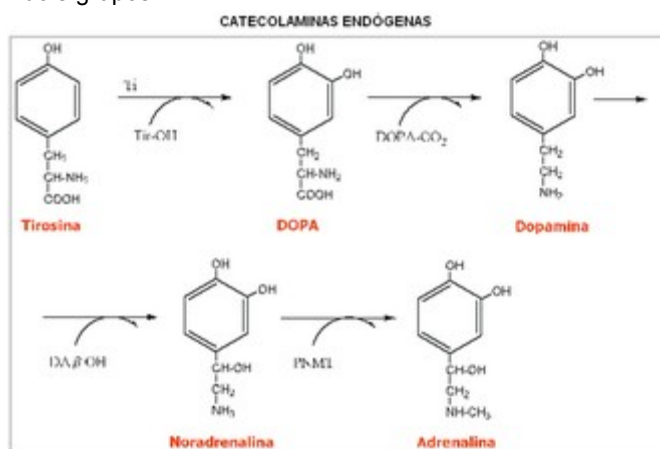
Os fármacos simpatomiméticos são, em outras palavras, agonistas simpáticos (α e β agonistas), acentuando a ação deste componente do sistema nervoso autônomo. Seus possíveis sítios de ação são os próprios adrenoceptores receptores (α e β), se forem de ação direta, mas podendo ser classificados de outras formas:

- **Agonistas de ação direta:** atuam diretamente nos receptores alfa ou beta. A seletividade do fármaco pelos subtipos dos receptores se dá de maneira relativa: dependendo da concentração da droga administrada e da sensibilidade do indivíduo que recebe a administração. Porém, com relação a tipos de receptor (se é α ou β), o efeito diferenciador é quase que absoluto e específico.
- **Agonistas de ação indireta:** provocam a liberação de noradrenalina, interferindo no processo de síntese da noradrenalina. A inibição da recaptação neuronal da noradrenalina também é um modo de ação indireta.
- **Agonistas de ação mista:** realizam ambas as ações (Ex: Efedrina).

CLASSIFICAÇÃO DOS SIMPATOMIMÉTICOS

Os agonistas adrenérgicos podem ser classificados em dois grupos:

- **Catecolaminas:** apresentam, em sua constituição química, um anel catecol (anel benzeno ligado a duas hidroxilas). Suas principais características são: alta potência para estimular receptores alfa e beta; inativação rápida; pequena penetração no SNC. Por terem uma configuração espacial muito semelhante às catecolaminas endógenas, estes fármacos podem sofrer ação das enzimas biotransformadoras das catecolaminas: catecol o-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO).
- **Não-catecolaminas:** não apresentam o anel catecol. Têm como principais características: meia-vida mais longa (por ter menor afinidade pelas enzimas biotransformadoras); maior acesso ao SNC. Ex: Fenilefrina, Efedrina e Anfetaminas.

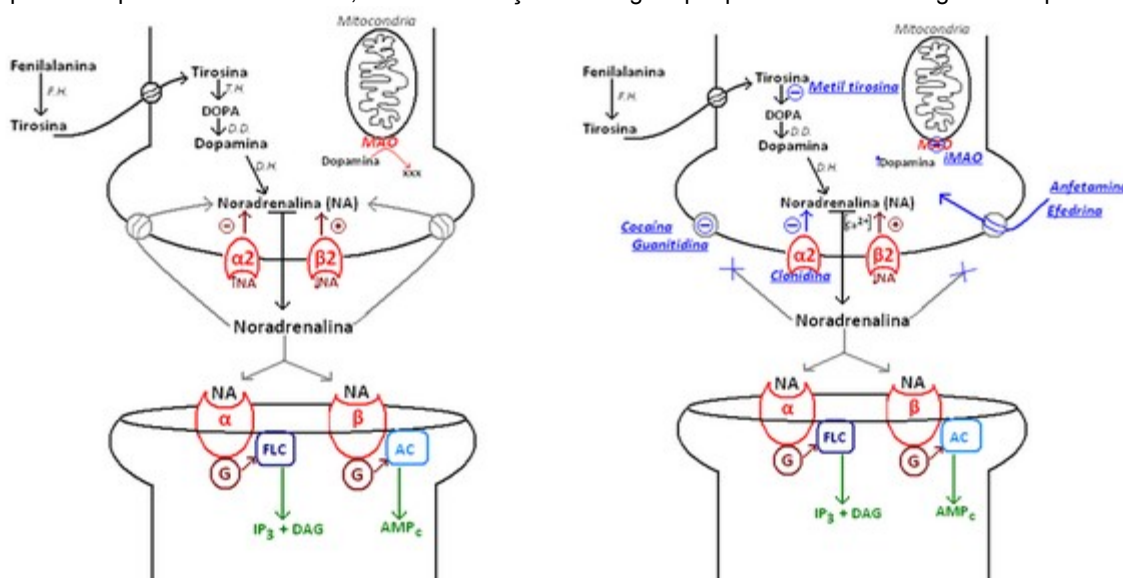
**INTERFERÊNCIA FARMACODINÂMICA NA BIOQUÍMICA DAS SINAPSES**

A fenda sináptica (seja ela em nível central ou ganglionar periférica) é repleta de proteínas que servem como sítios específicos de ação farmacodinâmica. Vejamos agora um exemplo de como se dá a síntese do neurotransmissor **noradrenalina (NA) ou noraepinefrina (NE)** em nível neuronal e a sua interação com alguns fármacos.

Como sabemos, a NA é oriunda da transformação do aminoácido **tirosina** (a tirosina é formada, ainda em nível sanguíneo, a partir da **fenilalanina**, por meio da enzima fenilalanina hidroxilase – F.H.). Essa tirosina é captada por meio de receptores de membrana específico de fibras noradrenérgicas para dentro da fibra pré-sináptica. Nesse momento, ela é convertida em **DOPA**, por meio da ação da tirosina hidroxilase (T.H.). Esta é a etapa limitante da velocidade da produção de NA, ou seja, a enzima tirosina hidroxilase é estimulada ou inibida pela concentração do produto final.

A DOPA (que ainda não funciona como neurotransmissor, mas é precursor da melanina) é descarboxilada pela DOPA-decarboxilase (D.D.), convertendo-se em **dopamina** (esta, se fosse no caso de uma fibra dopaminérgica, seria empacotada em vesículas e exocitada). Por ação da dopamina hidroxilase (D.H.), a dopamina é convertida em **noradrenalina**, a qual é lançada na fenda sináptica por meio de exocitose (em um processo totalmente dependente de

Ca^{2+}) para interagir com receptores adrenérgicos pós-sinápticos (para realizar o seu efeito biológico) bem como com receptores pré-sinápticos (para realizar um contrabalanço, estimulando ou inibindo a sua síntese, sendo eles: α_2 ou β_2). Em todo o processo previamente descrito, há sítios de ação de drogas que podem interferir negativa ou positivamente:



- ✓ A tirosina hidroxilase (T.H.) é estimulada ou inibida de acordo com a concentração final do produto da cascata da reação, sendo portanto a reação limitante da velocidade na produção de NA. Ela é inibida com o aumento da concentração da **Metiltirosina**, funcionando como um anti-hipertensivo (e bastante popular, com o nome comercial de **Alfametildopa**, um anti-hipertensivo bastante utilizado para gestantes), uma vez que reduz a liberação de NA na fenda sináptica, diminuindo inclusive a vasoconstrição periférica e o débito cardíaco. Com essa interação, há apenas a produção de um falso neurotransmissor: a metil-noradrenalina – que apresenta efeitos biológicos bem mais reduzidos que a NA.
- ✓ A liberação da NA pela fibra pré-sináptica se dá por meio de vesículas. Para que essas vesículas sejam transportadas pelo citoplasma e liberadas pela membrana, deve haver uma interação do citoesqueleto dessa célula nervosa com o Ca^{2+} . Este íon é, portanto, fundamental para a liberação de NA. Inibindo as concentrações de cálcio na fibra pré-sináptica, tem-se a redução da NA na junção neuro-efetora.
- ✓ Além das enzimas de síntese, também existem aquelas que degradam a NA ou seus intermediários: em nível neuronal, mais precisamente na membrana externa da mitocôndria, encontramos a enzima monoaminoxidase (MAO); em nível extra-neuronal, encontramos a enzima catecol o-metiltransferase (COMT), que realiza a degradação da NA após esta ser exocitada.
- ✓ Há uma série de mecanismos que controlam os níveis de NA da fenda sináptica: (1) a COMT degrada a NA na fenda, diminuindo a sua concentração e, portanto, a sua ação efetora; (2) *take-1*: recaptação neuronal da NA; (3) *take-2*: recaptação tecidual da NA; (4) modulação enzimática por meio dos receptores α_2 e β_2 da fibra pré-sináptica; entre outros mecanismos. É de extrema importância, portanto, a modulação da NA por meio dos receptores adrenérgicos do subtipo 2 na fibra pré-sináptica: altas concentrações de NA estimulam a expressão do receptor α_2 , que realiza um controle negativo sobre a produção de NA; já a NA em baixas concentrações tem maior afinidade por β_2 , que estimula positivamente a produção de NA. A **Clonidina**, que também age como anti-hipertensivo, é um agonista α_2 , baixando a pressão arterial: ela estimula os receptores α_2 pré-sinápticos, os quais modulam negativamente a liberação de NA na fenda sináptica e, consequentemente, inibindo a ação da NA nos receptores que aumentariam a pressão arterial: vasoconstrição, taquicardia, etc.
- ✓ As **Anfetaminas** (protótipos dos “*Arribites*”) e a **Efedrina** são fármacos que aumentam a concentração de NA na fenda por meio de uma competição na recaptação da NA nos seus receptores de *take-1*. Os receptores tem uma maior afinidade pela amfetamina, fazendo com que a NA aumente de concentração na fenda: em nível do SNC, esse aumento na concentração estimula o estado de vigília (impedindo o sono); em nível periférico, há uma exacerbação do efeito simpático visceral.
- ✓ A **Cocaína** e a **Guanetidina** tem um efeito similar ao dos fármacos pré-citados, mas com um outro mecanismo de ação: estes bloqueiam o transportador da NA sem competir com ela.
- ✓ Os inibidores da monoamina oxidase (**IMAO**) são uma classe de fármacos que atuam bloqueando a ação da enzima monoamina oxidase, sendo utilizados no tratamento da depressão. Os fármacos inibidores da MAO inibem a enzima monoamina oxidase (MAO), responsável por metabolizar monoaminas como a noradrenalina, dopamina e serotonina, aumentando assim a concentração sináptica destas e condicionando maior excitação dos neurônios que possuem receptores para estes mediadores. A **Clorgilina** age inibindo a MAO, aumentando a concentração das catecolaminas.

OBS⁵: Os inibidores de MAO (iMAO), ou seja, inibidores da degradação das catecolaminas, são exemplos de drogas classificadas como simpatomiméticas de ação indireta.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

As catecolaminas endógenas e seus receptores são as seguintes:

- **Noradrenalina:** afinidade por receptores α_1 , α_2 e β_1 (tendo mais afinidade por receptores α)
- **Adrenalina:** afinidade por α_1 , β_1 e α_2^* (tendo maior afinidade por receptores β)
- **Dopamina:** afinidade por receptores dopaminérgicos e ainda receptores α e β ($\alpha > \beta$)
- **Dobutamina:** é uma amina utilizada em casos de choque, atuando sobre receptores β_1 , realizando uma taquicardia. Não tem, portanto, ação vasopressora (sem causar isquemias renais, por exemplo).

Baseando-se na ação desses receptores, tem-se que a noradrenalina é mais vasopressora que a adrenalina, pois estimula, ao mesmo tempo, a vasoconstrição (por receptores α_1) e a taquicardia (por receptores β_1) do coração. Já a adrenalina, mesmo estimulando receptores β_1 (realizando uma taquicardia) e alguns receptores α_1 (realizando certa vasoconstrição), ela ainda estimula receptores β_2 de alguns segmentos de vasos sanguíneos, diminuindo e contrabalanceando a pressão arterial. Isso porque existe um predomínio muito grande de receptores β_2 (para adrenalina) nos vasos que irrigam a musculatura esquelética, o que explica que os estímulos simpáticos aumentam a luz dos vasos para que os músculos trabalhem o máximo possível em aerobiose.

OBS⁶: Nos casos de **choques anafiláticos por hipersensibilidade**, em que a pressão arterial se encontra continuamente diminuída por vasodilatação, broncoespasmo e aumento da secreção, faz-se uso de Adrenalina subcutânea ou endovenosa (não se faz necessário, neste primeiro momento, utilizar reposição de volume com soro fisiológico pois a volemia está, relativamente, mantida). O uso de Adrenalina nesses casos (com prioridade sobre noradrenalina, que é mais vasopressora e, teoricamente, teria um efeito mais eficaz) é explicitado pelo fato de esta catecolamina realizar uma certa vasoconstrição e, simultaneamente, realiza broncodilatação por meio da estimulação de receptores β_2 nos brônquios pulmonares (enquanto que a noradrenalina não atuaria nos brônquios). Por este motivo, diz-se também que **a adrenalina é o antagonista fisiológico da histamina** (que realiza broncoespasmos atuando sobre receptores histamínicos específicos), sem ser necessário competir por receptores com ela, pois a adrenalina realiza a ação antagônica fazendo uso de seus próprios receptores adrenérgicos.

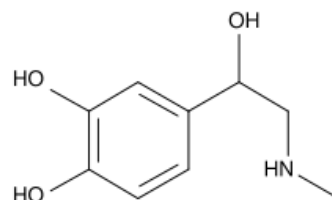
OBS⁷: Em casos de emergências com broncoespasmos agudos (como em casos de hipersensibilidade imediata), não se deve fazer uso de anti-histamínicos, mas sim de adrenalina. Isso porque, fazendo uso dessa catecolamina, a sua ação se dará de maneira bem mais rápida e eficaz uma vez que seus receptores estarão teoricamente livres para interagir. Já fazendo uso de anti-histamínicos, estes teriam que competir ainda com a histamina (que já fora liberada em grandes concentrações) para só então aliviar o efeito broncoespasmogênico.

OBS⁸: A congestão nasal é um quadro resultado de um pequeno edema em nível da mucosa nasal, em que há um certo extravasamento de líquido pelos capilares (em geral, dilatados) e uma obstrução mecânica pela própria mucosa e por muco produzido por esta. Essa vasodilatação geralmente é causada por histamina liberada em processos alérgicos. Agonistas α são os principais utilizados para descongestão nasal imediata por realizarem uma vasoconstrição nesses vasos, diminuindo a sua permeabilidade. No entanto, sempre haverá uma congestão logo após o efeito deste agonista devido a um “efeito rebote”. O mais indicado, para modo crônico, é o uso de solução fisiológica para hidratar a secreção que gera a obstrução nasal. A Efedrina, por sua vez, é um tipo de descongestionante nasal contra-indicado principalmente para atletas profissionais (sendo avaliado, inclusive, nos exames anti-dopings): isso porque ela não atua especificamente apenas sobre agonistas α , mas atua de modo indireto no SNC, competindo pela recaptação da noradrenalina na fenda sináptica, causando um efeito hiperestimulatório, melhorando a performance do indivíduo.

AGONISTAS SIMPÁTICOS DE AÇÃO DIRETA

- **Adrenalina (Epinefrina):** é um hormônio derivado da modificação de um aminoácido aromático (tirosina), secretado pelas células cromafins das glândulas supra-renais, assim chamadas por estarem acima dos rins. Em momentos de estresse, o sistema nervoso simpático estimula os receptores nicotínicos das células cromafins da medula da glândula supra-renal, cuja secreção, composta em 80% por adrenalina, é lançada na corrente sanguínea, preparando o organismo para grandes esforços físicos: estimula os batimentos cardíacos, eleva a pressão arterial, relaxa certos músculos e contrai outros. Interagem tanto com receptores alfa como beta: em doses baixas, os efeitos beta predominam; em doses altas, os efeitos alfa são mais potentes. Interage, pois, tanto os receptores β_1 -adrenérgico (cardíaco) e β_2 -adrenérgico (pulmonar). A adrenalina também tem como efeitos terapêuticos a broncodilatação, o controle da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Como as principais ações da adrenalina correlacionando com seus sítios de ação, temos:



- Sistema cardiovascular: por estimulação dos receptores β_1 , realiza inotropismo e cronotropismo cardíaco positivo, estimulando ainda uma diminuição do fluxo renal. Tem, portanto, o aumento da pressão arterial como efeito global.
 - Aparelho respiratório: por meio da estimulação de receptores β_2 , causa broncodilatação. Apresenta, pois, como efeito global, o alívio da dispneia e o aumento do volume de ar inspirado e expirado, preparando o corpo para um metabolismo mais acelerado.
 - Ação hiperglicemiante: apresenta esta ação, por meio de um efeito β_2 , estimulando a glicogenólise hepática e o aumento da liberação de glucagon (este importante por ativar também a via neoglicogênica) pelo pâncreas. Essas duas ações combinadas geram um efeito hiperglicemiante.
 - Lipólise: por meio de efeito β , há o metabolismo do tecido adiposo. Isso gera, como efeito global, o aumento de ácidos graxos e glicerol no sangue.
 - Usos terapêuticos:
 - ✓ Broncoespasmo: como o que ocorre na crise asmática grave e choque anafilático (causado por quadros de hipersensibilidade imediata). Nesse tipo de choque, a adrenalina é a droga de escolha, pois age como antagonista fisiológico da histamina (fisiológico pois não competem pelo mesmo receptor, mas são antagonistas agindo em receptores diferentes).
 - ✓ Glaucoma de ângulo aberto (causado por uma produção excessiva de humor aquoso): reduz a produção de humor aquoso – constrição dos vasos do corpo ciliar. Quando se trata de uma obstrução do canal de Schillinn e não de uma excessiva produção, faz-se uso, como já foi visto, de agonistas muscarínicos (como a Pilocarpina) e de anti-AChE (como a Fisostigmina, que é um parassimpatomimético altamente lipossolúvel), que realizam a contração do músculo ciliar e o consequente relaxamento dos ligamentos tensores do cristalino, favorecendo uma melhor drenagem do humor aquoso.
 - ✓ Com anestésicos: vasoconstrição local.
 - Efeitos adversos: distúrbios do SNC, hemorragia, arritmias cardíacas e edema pulmonar
 - Interações:
 - ✓ Com hipertireoidismo, o uso de adrenalina culmina em ações cardiovasculares aumentadas. Isso porque os hormônios T3 e T4 aumentam a expressão de receptores β_1 no coração, tornando-o mais reativo com a adrenalina e, portanto, facilitando a taquicardia.
 - ✓ Somando o efeito da adrenalina com a cocaína (que inibe a recaptação das catecolaminas na fenda sináptica) há uma geração de efeitos cardiovasculares exagerados.
- **Noradrenalina:** Tem função de aumentar a resistência periférica, com efeito sobre receptores α_1 . Não interage com receptores β_2 . Era menos utilizada no tratamento do choque; atualmente, tem-se reintroduzido seu uso no procedimento contra esta emergência circulatória.
- A noradrenalina (norepinefrina) em infusão contínua deve ser usada nos casos de choque com hipotensão persistente, mesmo após uma adequada ressuscitação volumétrica, sobretudo quando persiste hipotensão (PAM < 60 mmHg) mas o débito cardíaco é normal (IC acima de 4 a 4,5 L/minuto/m²), não requerendo o suporte inotrópico.
- Alguns autores defendem que, nos casos graves de choque, sobretudo no choque séptico com evolução rápida, a noradrenalina deve ser usada como primeira escolha mesmo que não se tenha a monitorização do débito cardíaco, mas não há consenso sobre a superioridade da noradrenalina/adrenalina sobre a dopamina em dose alta.
- **Dopamina:** é um neurotransmissor, precursor natural da adrenalina e da noradrenalina. A dopamina está associada à doença de Parkinson (decorrente da escassez deste neurotransmissor na via dopaminérgica nigro-estriatal) e à Esquizofrenia (decorrente de um desbalanço entre o excesso de dopamina na via dopaminérgica mesolímbica e sua escassez na via mesocortical). Tem ação sobre receptores α , β e dopaminérgicos (estes dois últimos justificam o seu uso em choques). Como as principais ações da dopamina correlacionando com seus sítios de ação, temos:
- Sistema Cardiovascular: inotrópico e cronotrópico positivo;
 - Sistema Renal: aumento do fluxo sanguíneo renal (indicado por este motivo para pacientes com insuficiência renal em quadro de choque) estimulando receptores dopaminérgicos.
- Na realidade, estudos atuais mostram que a Dopamina somente é indicada se a pressão arterial média estiver muito baixa (PAM < 60 mmHg). A dopamina é útil no choque em três níveis:
- Dose alta (10 a 20 microgramas/kg/min): tem efeito pressor, sustentando a pressão arterial nos casos de choque grave e descompensado. É alfa-agonista.
 - Dose intermediária (5 a 10 microgramas/kg/min): a droga tem efeitos inotrópicos semelhantes à dobutamina. Aumenta o débito cardíaco no choque cardiogênico ou séptico leve a moderado. É beta e alfa-agonista.
 - Dose alta (2 a 5 microgramas/kg/min): melhora a perfusão renal e a diurese (efeito dopaminérgico, com vasodilatação esplâncnica e aumento do fluxo renal em 50%). Entretanto, na prática, a função renal sofre pouca melhora com a utilização de dopamina nesta dose.

- **Dobutamina:** tem ação apenas sobre receptores β_1 , aumentando o débito com discreta aumento da frequência cardíaca e um grande efeito inotrópico. Não interfere na vascularização renal. Pode desenvolver tolerância com o uso prolongado.

Na prática clínica, é indicada quando a disfunção miocárdica é a causa primária do choque (o chamado *choque cardiogênico*). Também é usada em estados de baixo débito cardíaco, como miocardite, miocardiopatia e infarto do miocárdio. Caso a PA esteja adequado, pode ser combinada com vasodilatador para reduzir a pós-carga.

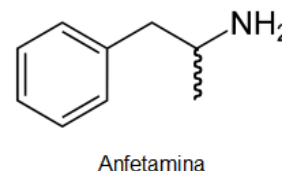
OBS⁹: Em indivíduos com insuficiência renal por choque hipovolêmico (*insuficiência pré-renal*), não é indicado o uso de adrenalina. Indica-se, nesses casos, além da reposição volêmica, o uso de dopamina (esta não é vasopressora e realiza uma vasodilatação em nível renal por estimulação de receptores dopaminérgicos, melhorando a perfusão renal), uma vez que a adrenalina exerce uma vasoconstrição muito exagerada, prejudicando na irrigação renal. A dobutamina é indicada para casos de reanimação cardíaca, pois só age em receptores β_1 .

OBS¹⁰: Na hierarquia do uso de drogas para o choque, temos: adrenalina (com uso mais complexo e generalizado devido a sua interação com seus receptores) > noradrenalina (ação de taquicardia e vasopressão) > dopamina (embora aja em receptores α e β dos vasos, não apresenta uma vasopressão renal por interagir em receptores dopaminérgicos desses vasos) > dobutamina (ação apenas no aumento da força de contração cardíaca).

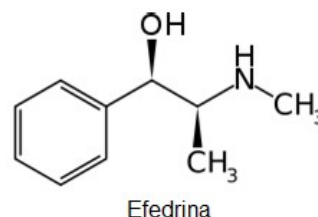
- **Fenilefrina:** é um agonista α_1 e α_2 , utilizado para aumento da pressão arterial para hipotensos e congestionamento nasal (por meio da vasoconstrição). Pode elevar a pressão arterial periférica por poder agir nesses receptores α_1 . Na clínica, pode ser utilizada como agente midriático, descongestionante nasal e agente cardiotônico.
- **Isoproterenol:** é um agonista β inespecífico (não tem preferência específica por β_1 ou β_2). Era bastante utilizado, como agonista β_2 , para tratar a hipersensibilidade brônquica realizando broncodilatação. Porém, ao mesmo tempo, realiza taquicardia estimulando receptores β_1 cardíacos. Por este motivo, entrou em desuso, sendo substituído por drogas agonistas β_2 específicas. Apresenta efeitos adversos similares aos da adrenalina.
- **Salbutamol** (Aerocort®; Aerojet®; Asmaliv®): é um agonista β_2 específico, sendo ele um dos substitutos do Isoproterenol para tratamento da crise asmática, por realizar broncodilatação sem taquicardia. Porém, esta seletividade é relativa à quantidade administrada dessa droga: grandes concentrações em indivíduos hipersensíveis, pode haver estimulação β_1 . O Salbutamol e a Ritodrina funcionam ainda como relaxantes uterinos, muito utilizado nos casos de parto prematuro para se adiar em cerca de 48h este parto (tempo necessário para se administrar corticoides na mãe e assim, a produção de surfactantes pelos pulmões do bebê).
- **Fenoterol** (Berotec®; Duovent®): é um agonista do receptor beta-2 adrenérgico de ação curta a prolongada, e deve ser o simpatomimético de escolha para tratamento da asma em associação ao corticoide inalatório, sendo comumente utilizado na forma de bombinha com espaçador ou nebulização (10 gotas diluídas em 3 a 5 ml de soro fisiológico para adulto). Geralmente, também é associado ao Brometo de Ipratrópio (anti-colinérgico), 20 gotas.
O Fenoterol é, portanto, um fármaco utilizado pela medicina como antiasmático devido ao seu efeito broncodilatador, em associação a corticoides e Brometo de Ipratrópio, principalmente para crise asmática e para tratamento prolongado da asma leve a moderada.
- **Formoterol** (Alenia®; Foradil®): trata-se de um agonista β_2 -adrenérgico de ação prolongada, agindo na musculatura lisa brônquica, e produzindo broncodilatação. O efeito broncodilatador é manifestado rapidamente (1 a 3 minutos) após a inalação do fármaco. A duração média do efeito de uma única dose é de 12 horas. Após a inalação, o Formoterol é absorvido rapidamente, e cerca de 50% do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas. O metabolismo é realizado principalmente no fígado e a eliminação é feita por via renal; apenas cerca de 6 a 10% do fármaco são eliminados sem metabolização.
Indicações: asma brônquica; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Bronquites: espasmódica, asmática, alérgica.
Reações adversas: as mais frequentes são cefaleia, palpitações, tremores, agitação, cansaço, distúrbios do sono, taquicardia e câibras musculares. Mais ocasionalmente registraram-se exantema, urticária e broncoespasmo.
Precauções: administrar com cuidado a pacientes com tirotoxicose, cardiopatia isquêmica; insuficiência cardíaca severa. Do mesmo modo, devem aumentar-se os controles de glicemia nos pacientes diabéticos que se encontrem sob tratamento com formoterol. Deve-se realizar cuidadoso controle dos níveis séricos de potássio, pois pode causar hipocalcemia severa.
Contra-indicações: Hipersensibilidade ao fármaco; Arritmias cardíacas severas; Insuficiência cardíaca grave.

AGONISTAS SIMPÁTICOS DE AÇÃO INDIRETA

- **Anfetaminas:** são estimulantes centrais e periféricos que exercem uma liberação de catecolaminas pré-armazenadas, funcionando, assim como substâncias simpatomiméticas de ação indireta (pois não agem diretamente sobre o receptor, mas provocam a mesma resposta simpática, por liberarem catecolaminas na fenda sináptica). Comercialmente, são utilizadas nas fórmulas dos “Arrebites”, responsáveis por aumentar o estado de vigília (muito embora desencadeiem “efeito rebote”, causando sono de forma abrupta).
- **Metilfenidato** (Ritalina®): é uma substância química utilizada como fármaco, estimulante leve do sistema nervoso central com mecanismo de ação ainda não bem elucidado, estruturalmente relacionado com as amfetaminas. É usada para tratamento medicamentoso dos casos de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), narcolepsia e hipersonia idiopática do sistema nervoso central (SNC). É utilizada por muitos estudantes de maneira indiscriminada para potencializar a capacidade de assimilação e diminuir a necessidade de sono. É um potente inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina. Bloqueia a captura das catecolaminas pelas terminações das células nervosas pré-ganglionares; impede que sejam removidas do espaço sináptico.

**AGONISTAS SIMPÁTICOS DE AÇÃO MISTA**

- **Efedrina** (Marax®; Revenil®; Rinisone®): tem ação em alfa e beta receptores e na liberação da noradrenalina armazenada em terminais nervosos. Tem uma ação, portanto, simpatomimética, promovendo taquicardia, vasoconstrição (atuando em receptores α) e/ou vasodilatação (atuando em receptores β), retenção do conteúdo gástrico, retenção da urina, etc.
A efedrina é uma amina simpatomimética similar aos derivados sintéticos da amfetamina, muito utilizada em medicamentos para emagrecer, pois ao acelerar o metabolismo, ela promove maior mobilização gordura; porém, causa uma forte dependência (taquifilaxia: rápida diminuição do seu efeito em doses consecutivas), o que fez a droga ser proibida para estes fins.



OBS¹¹: Resumo complementar acerca dos agonistas simpáticos de ação direta e indireta:

Drogas	Receptor	Uso terapêutico
Adrenalina	α_1 , α_2 , β_1 e β_2	Asma, glaucoma, choque anafilático, anestésicos gerais
Noradrenalina	α_1 , α_2 , β_1	Tratamento do choque
Isoproterol	β_1 e β_2	Broncodilatador e estimulante cardíaco
Dopamina	β_1	Tratamento do choque e ICC
Fenilefrina	α_1 e α_2	Taquicardia supraventricular
Clonidina	α_2	Hipertensão
Metaproterenol	$\beta_2 > \beta_1$	Broncoespasmos
Tebutalina e Ritodrina	β_2 e β_1	Broncoespasmo e parto prematuro
Salbuterol, Fenoterol, Formoterol	β_2	Tratamento da asma (em associação a CE e BI)
Anfetamina	α , β e CNS	Estimulante
Efedrina	α , β e CNS	Asma, descongestionante nasal

FÁRMACOS SIMPATOLÍTICOS

São medicamentos que bloqueiam a ação do sistema nervoso simpático. São comumente empregados como **anti-hipertensivos** uma vez que, em verdade, agem como antagonistas do sistema nervoso simpático, bloqueando receptores α (diminuindo assim a vasoconstrição) e β (diminuindo assim a estimulação do coração).

De uma forma geral, deve-se utilizar com parcimônia estes medicamentos quando se trata de indivíduos com hiperreatividade brônquica (asmáticos), pois bloqueando receptores β de sua musculatura lisa brônquica, favorece-se então um broncoespasmo pela ação não-contrabalanceada dos receptores muscarínicos.

O mecanismo de ação hipertensiva dos simpatolíticos não se restringe ao bloqueio β_2 do coração: ao se inibir receptores β nos rins, inibe-se intensamente o sistema renina-angiotensina, principal regulador da pressão arterial responsável por evitar uma hipotensão. Lembrando que este sistema resulta na formação da angiotensina II, forte vasoconstrictora e estimuladora para a secreção de aldosterona (este estimula a reabsorção de Na^+ aumentando a volemia). Por isso, os bloqueadores β são considerados os mais efetivos na diminuição da pressão arterial.

INIBIDORES ADRENÉRGICOS DE AÇÃO CENTRAL

- **Clonidina:** consiste em um inibidor adrenérgico de ação central, pois tem ação em receptores α_2 (principalmente aqueles receptores moduladores da membrana pré-sináptica), de modo agonista α_2 pré-sináptico. É indicado como um anti-hipertensivo de ação central (sem agir, portanto, sobre vasos, coração ou filtração glomerular). Quando a clonidina se liga aos receptores α_2 da membrana pré-sináptica, ele inibe a secreção de noradrenalina (independente da concentração desta na fenda sináptica) e, desse modo, inibe o

fluxo simpático em nível central, aliviando toda a cadeia hipertensiva característica do sistema nervoso simpático. A Dexmedetomidina é um fármaco recente que apresenta as mesmas ações da Clonidina.

- **Alfametildopa:** acredita-se que o mecanismo de ação pelo qual a metildopa exerce seu efeito anti-hipertensivo é a estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos centrais, mediante seu metabólito, a α -metil-norepinefrina; dessa forma, inibe a transmissão simpática em direção ao coração, rins e sistema vascular periférico.

Indicações: É utilizada para o tratamento da hipertensão moderada a grave, incluindo a complicada com doença renal.

Reações adversas: sonolência, secura na boca, cefaleia, edema de membros inferiores por retenção de sódio e água, febre (associada, às vezes, com disfunção hepática grave) e anemia hemolítica (aparece em menos de 5% dos pacientes com teste direto de Coombs positivo).

ALFABLOQUEADORES

- **Doxazosina** (Carduran®; Euprostatin®): é um alfa bloqueador usado para tratar hipertensão arterial e hiperplasia prostática benigna (no sentido de atuar em receptores adrenérgicos presentes na próstata e no colo da bexiga, diminuindo a tensão nestas regiões e, ao mesmo tempo, relaxando a contração da cápsula prostática, diminuindo a resistência uretral).

O principal efeito deste bloqueio é o relaxamento do tônus do músculo liso vascular (vasodilatação), o que diminui a resistência vascular periférica, levando a uma diminuição da pressão sanguínea. Tem como principais efeitos laterais a possibilidade de surgir hipotensão postural, síncope, sonolência, cansaço, palpitações e cefaleias.

BETABLOQUEADORES

- **Atenolol** (Angipress®): por ser um bloqueador beta-adrenérgico, ele age seletivamente no coração, diminuindo o ritmo cardíaco e a força de contração cardíaca, consequentemente reduz-se a pressão sistólica e a diastólica e o trabalho cardíaco, diminuindo também o consumo de oxigênio. Com estas ações, deve-se indicar este medicamento para hipertensão arterial sistêmica, angina pectoris e arritmia cardíaca.
- **Propranolol:** é um beta-bloqueador não-seletivo com ação anti-hipertensiva indicado para o tratamento e prevenção do infarto do miocárdio, da angina e de arritmias cardíacas. Pode ser utilizado associado ou não a outros medicamentos para o tratamento da hipertensão.

BLOQUEADORES ALFA E BETA

- **Carvedilol** (Ictur® ou Coreg®): é considerado um dos melhores fármacos para o tratamento da insuficiência cardíaca. Os pacientes portadores de insuficiência cardíaca podem fazer uso desta droga desde que não apresentem contra-indicações que piorem devido aos seus efeitos adversos (os mesmos dos demais inibidores adrenérgicos: alfa ou beta).

BLOQUEADOR GANGLIONAR

Há também drogas que atuam em nível ganglionar, ou seja, apresenta ação na sinapse ganglionar que acontece no íntimo dos gânglios do sistema nervoso periférico autônomo. Como sabemos, com exceção da única fibra que chega às células cromafins da glândula supra-renal, os demais órgãos são inervados por duas fibras que se conectam por meio de uma transmissão ganglionar, que interfere diretamente na qualidade da sinapse na junção neuro-efetora.

Nessa transmissão, o neurotransmissor, igualmente para ambos os tipos de sistema nervoso autônomo, é representado pela acetilcolina, assim como o receptor pós-ganglionar é o mesmo para os dois sistemas: receptores nicotínicos.

Não é comum o uso de drogas que agem em nível ganglionar devido ao fato que seus efeitos não são seletivos para o sistema nervoso simpático ou parassimpático, pois a transmissão ganglionar é o mesmo para ambas as ramificações. O único uso clínico evidente é a administração endovenosa do **Trimetafan**, com um intuito de promover uma hipotensão regulada de minuto em minuto no objetivo de evitar hemorragias em casos de cirurgias. Seu mecanismo de ação se dá por meio do bloqueio dos canais nicotínicos:

- ✓ A partir do momento que esse bloqueador inibe a sinapse ganglionar que ativaria a fibra pós-ganglionar adrenérgica dos vasos (que secretaria noradrenalina e faria uma vasopressão), obtêm-se um primeiro efeito de queda de pressão arterial.
- ✓ Diz-se que esse efeito de hipotensão por meio da administração de um bloqueador ganglionar é mais expresso nos vasos, uma vez que o coração apresenta uma inervação dual e o papel do bloqueador seria apenas uma neutralização da ação dos dois sistemas no músculo cardíaco.
- ✓ Em nível renal, também poderia se pensar no fato do bloqueio dos gânglios das fibras pós-sinápticas que inerva os rins, haveria uma inibição da liberação de renina, a qual deixaria de gerar angiotensina II, substância vasopressora responsável por aumentar a pressão arterial e estimular a secreção da aldosterona (que retém água e sódio no sangue). Porém esse efeito na inibição da renina é um efeito mais demorado, mas pode ser somado como um mecanismo de ação dos bloqueadores ganglionares.

FÁRMACOS COM AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO MOTOR

As fibras que inervam os músculos estriados esqueléticos partem diretamente do sistema nervoso central, sem ser necessária sinapses em gânglios (como ocorre no sistema nervoso autônomo). Bioquimicamente, essas fibras são classificadas como **colinérgicas**, pois liberam como neurotransmissor a **acetilcolina** (ACh) na placa neuro-motora (onde os receptores são **nicotínicos**), o que desencadeará uma resposta muscular.



A contração muscular é desencadeada por uma descarga de acetilcolina na placa motora, por meio da estimulação de receptores nicotínicos. Como sabemos, esses receptores são canais iônicos que permitem a entrada de sódio e potássio, gerando uma despolarização da membrana, o que desencadeia uma abertura dos canais de cálcio, favorecendo a entrada deste íon, fundamental para a mudança conformacional dos filamentos de actina e miosina, responsáveis pela contração.

O uso desses medicamentos pode ser útil, por exemplo, no caso de cirurgias onde o próprio tônus basal muscular seja impróprio para a realização de certos procedimentos. Nestes casos, o relaxamento pode representar um objetivo clínico-terapêutico, coadjuvante para a determinada técnica a ser realizada. Para tanto, como principais drogas que agem no sistema nervoso motor, temos: **relaxantes neuromusculares não-depolarizantes** e **relaxantes musculares despolarizantes**. Estes dois grupos se diferem bem tanto quanto as suas características de mecanismo de ação, reversão, de tempo de ação e de indicação.

RELAXANTES MUSCULARES NÃO-DESPOLARIZANTES (RELAXANTES TIPO 2)

Os relaxantes musculares não-despolarizantes, como a sua própria classificação sugere, têm como mecanismo de ação o bloqueio de receptores nicotínicos (**antagonistas nicotínicos** ou **colinolínicos de ação direta**), impedindo a ação da fibra muscular antes mesmo que esta se despolarize.

Quando a ACh é liberada na fenda da junção neuro-muscular (JNM), sua ação fisiológica seria estimular o receptor nicotínico e este, por sua vez, realizar uma despolarização por meio de trocas iônicas. O relaxante muscular não-despolarizante age competindo com a ACh por uma ligação no receptor nicotínico e o fator determinante da preferência nesta competição seria a concentração do ligante: o que tiver em maior concentração, interage com o receptor nicotínico. Como qualquer antagonista, o bloqueador tem afinidade pelo receptor nicotínico, mas não desencadeia uma atividade intrínseca, impedindo, assim, a abertura do canal nicotínico, a troca iônica e a consequente contração muscular, causando um relaxamento muscular. A ação desses relaxantes se dá em uma fase apenas, diferentemente do outro grupo de relaxantes.

O relaxamento obtido por fármacos relaxantes musculares não-despolarizantes apresenta as seguintes características: **relaxamento flácido**, **reversível** (por meio do uso de anti-AChE, que é um colinomimético indireto) e **competitivo** (onde a concentração do ligante favorecerá a interação). Isso significa que, ao término de um procedimento onde foi necessário o uso deste tipo de relaxamento, por exemplo, pode-se reverter este quadro uma vez que o relaxamento se dá de maneira competitiva. Para favorecer então a ação da acetilcolina, faz-se necessário aumentar a sua concentração nessa JNM, usando para isso anti-AChE.

O protótipo dos relaxantes neuromusculares não-despolarizantes é a **d-tubocurarina (Curares)**, que era vastamente utilizado por índios na América do Sul na ponta de suas flechas como veneno para paralisar sua caça, matando-a por paralisia respiratória. Sabidamente, reconheciam que esta substância não é absorvida pelo intestino e, portanto, não trazia prejuízos para os mesmos. Por isso, são administradas por vias parenterais. Além disso, não atravessam a barreira placentária nem a barreira hematoencefálica.

Curares	Tempo de Meia Vida	Biotransformação	Considerações
Tubocurarina	30 minutos	Hepática	Entrou em desuso por que bloqueava os receptores nicotínicos da placa e dos gânglios, resultando efeitos muito complexos. Esse bloqueio mútuo resultava em uma liberação de histamina, o que gerava efeitos broncoconstritores graves.
Vicurônio	15 minutos	Hepática	Amenizou o efeito do bloqueio mútuo dos receptores nicotínicos e da consequente liberação de histamina.
Galamina	15 minutos	Renal	Não apresenta efeito de bloqueio ganglionar, mas exerce bloqueio muscarínico, determinando taquicardia. Esse efeito é amenizado por meio do uso de atropina (bloqueador muscarínico).
Pancurônio	60 minutos	Renal	Não apresenta efeito de bloqueio ganglionar, mas exerce bloqueio muscarínico, determinando taquicardia. Esse efeito é amenizado por meio do uso de atropina (bloqueador muscarínico).
Atracúrio	10 minutos	Espontânea no plasma (cascata de Roffman)	Utilizado em casos de pacientes onde o relaxamento muscular prolongado não é adequado, uma vez que seu tempo de meia vida é curto. É indicado procedimentos onde seu uso é necessário (como intubações) para pacientes com problemas renais ou hepáticos.

RELAXANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES (RELAXANTES TIPO 1)

Diferenciam-se dos relaxantes não-despolarizantes devido ao seu mecanismo de ação, que é dividido em duas fases distintas:

- **1ª Fase: fase colinomimética.** A droga, inicialmente, age despolarizando o receptor, cria uma pequena contração (suave), mas causa uma dessensibilização desses receptores nicotínicos, impedindo o transito de íons.
- **2ª Fase: fase colinolítica.** Nessa fase, há o efeito relaxante ou colinolítico, causando o relaxamento espástico.

Além dessas diferenças, estes relaxantes apresentam as seguintes características: **relaxamento espástico, não-competitivo e irreversível** (isso porque um anti-AChE acentua o relaxamento, pois estes relaxantes são não-competitivos uma vez que o receptor está dessensibilizado).

A droga de escolha para tal mecanismo de ação é a **succinilcolina**, cujo tempo de meia vida dura de 3 a 5 minutos (podendo se prolongar em casos específicos), sofrendo biotransformação plasmática (por meio da pseudo-colinesterase).

ANTI-COLINESTERÁSICOS (ANTI-AChE) – ANTÍDOTOS DE REVERSÃO

Como já vimos anteriormente, estes fármacos são classificados como **parassimpatomiméticos de ação indireta** (quanto a sua ação autonômica) ou **colinomiméticos indireto** (quanto a sua ação motora), pois estimulam a ação parassimpática sem estimular seus receptores, mas sim, neste caso, inibindo a enzima anti-colinesterase (responsável por quebrar acetilcolina). Uma vez inibida esta enzima, temos um efeito mimetizador do parassimpático (onde este neurotransmissor é mais prevalente).

Os representantes mais comuns dessa classe de fármacos são: **Neostigmina, Piridostigmina e Fisostigmina**. Os dois primeiros têm uma ação mais voltada para o SNP, sem atravessar a barreira hematoencefálica, com efeito de média duração. A Fisostigmina, por sua vez, atravessa a barreira e pode agir em nível do SNC. Porém, relata-se que a fisostigmina tem uma ação mais acentuada na neuro-efetora autonômica quando comparada à neostigmina e piridostigmina, agindo diretamente nas enzimas AChE presentes nesta região do sistema nervoso autônomo. As outras têm duas tem uma ação mais voltada na junção neuromuscular (na placa motora) do sistema nervoso motor. Isso acontece porque existe algumas diferenças entre as enzimas da placa motora e da placa neuro-efetora autonômica, diferenciando-as quanto a afinidade por estas enzimas.

Quanto à diferenciação de seus sítios de ação, essas drogas são indicadas para as seguintes aplicações clínicas:

- Neostigmina e piridostigmina: Reversão do efeito dos *curares* por competição; e miastenia grave.
- Fisostigmina: glaucoma de ângulo fechado, pois mimetiza os receptores muscarínicos da musculatura ciliar, o que reduz a tensão dos ligamentos do cristalino e facilita a drenagem do humor aquoso.

OBS¹²: A **miastenia grave** é uma doença neuromuscular autoimune que causa fraqueza e fadiga anormalmente rápida dos músculos voluntários. A fraqueza é causada por um defeito na placa motora, interferindo na transmissão dos impulsos dos nervos para os músculos. A doença raramente é fatal, mas pode ameaçar a vida quando atinge os músculos da deglutição e da respiração. A miastenia grave é uma doença auto-imune caracterizada pelo funcionamento anormal da junção neuromuscular que acarreta episódios de fraqueza muscular. Na miastenia grave, o sistema imune produz anticorpos que atacam os receptores localizados no lado muscular da junção neuromuscular. Os receptores lesados são aqueles que recebem o sinal nervoso através da ação da acetilcolina, uma substância química que transmite o impulso nervoso através da junção (um neurotransmissor).

OBS¹³: O **edrofônio** é uma droga sem aplicação terapêutica específica por ter uma curta duração, porém, sendo bastante utilizada para o diagnóstico da miastenia grave. Quando se trata um paciente com miastenia grave fazendo uso de anti-AChE em excesso, pode haver uma dessensibilização dos receptores nicotínicos da placa motora. Esse fato pode ser confundido com os próprios sinais da miastenia. Faz-se uso de edrofônio justamente para identificar se o relaxamento apresentado pelo paciente é causado por um agravamento da doença ou por causa de uma dessensibilização gerada por meio do uso de anti-AChE. Se for administrado edrofônio e o paciente conseguir contrair, o relaxamento era causado pela própria miastenia, então, deve-se continuar com o tratamento por anti-AChE podendo manter o tratamento com a mesma posologia ou maior. Porém, se o relaxamento for mantido, significa que houve uma dessensibilização dos receptores, sendo necessário diminuir as doses de anti-AChE.

OBS¹⁴: Como sabemos, a afinidade de qualquer ligante ao seu receptor se dá de maneira relativa à sua concentração no sítio de ação. Portanto, a neostigmina e a piridostigmina, mesmo tendo afinidade maior pela placa motora somática, quando administradas em grandes quantidades, podem chegar a agir inclusive nas placas neuro-efetoras autonômicas. Isso pode desencadear uma série de efeitos colaterais parassimpatomiméticos: bradicardia, broncoespasmo, lacrimejamento, micção, diarreia. Por isso que é aconselhável o uso de atropina juntamente aos anti-AChE para evitar efeitos indesejáveis em nível autonômico.

FÁRMACOS DE AÇÃO CENTRAL

Os neurofármacos interferem no processo de síntese, armazenamento, recaptação intraneuronal e intravesicular, biotransformação e liberação de neurotransmissores. Podem também atuar em sítios receptores, acoplando-se e mimetizando a ação do neurotransmissor (agonistas) ou bloqueando-os (antagonistas).

Os capítulos subsequentes a estes abordarão temas importantes em que a Farmacologia contribui com a Neurologia Clínica e Psiquiatria no que diz respeito ao tratamento de afecções neurológicas comuns, como a Doença de Parkinson, a Depressão, a Esquizofrenia e a Convulsão, além de outras importantes drogas com ação no SNC, como os anestésicos gerais.

Cabe a nós, neste momento, sumarizar algumas drogas psicotrópicas para melhor organização do estudo que será feito nos capítulos seguintes.

Classificação do neurofármaco	Características
Ansiolíticos e sedativos	Sinônimos: hipnóticos, sedativos, tranquilizantes menores. Definição: drogas que causam sono e reduzem a ansiedade. Ex: barbitúricos, benzodiazepínicos e etanol.
Drogas antipsicóticas	Sinônimos: neurolépticos, tranquilizantes maiores, antiesquizofrênicos. Definição: drogas eficazes no alívio dos sintomas da esquizofrenia. Exemplos: clozapina, clorpromazina, haloperidol.
Agentes antidepressivos	Sinônimos: timolépticos Definição: que aliviam os sintomas depressivos. Ex: Inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos.
Estimulantes psicomotores	Sinônimo: psicoestimulantes Definição: drogas que produzem vigília e euforia Ex: anfetamina, cocaína e cafeína.
Drogas psicomiméticas	Sinônimos: alucinógenos, drogas psicodislépticas. Definição: drogas que causam distúrbios da percepção (alucinações visuais) e do comportamento. Ex: dimetilamida do ácido lisérgico (LSD), mescalina e fenciclidina.
Potencializadores da cognição	Sinônimos: drogas nootrópicas Definição: drogas que melhoram a memória e o desempenho cognitivo Ex: tacrina, donepezil, piracetam.
Drogas antiepilépticas	Sinônimos: anticonvulsivo, anticonvulsivante, estabilizante de humor ou antiepilético. Definição: grupo de fármacos utilizados na prevenção e tratamento das crises convulsivas e epiléticas, neuralgias e também no tratamento de transtornos de humor, como transtorno bipolar e ciclotimia. Ex: Hidantoínas (Fenitoína); Barbitúricos (Fenobarbital); Desoxibarbítúricos (Primidona); Iminoestilbenos (Carbamazepina); Succinimidas (Etosuximida); Ácido Valproico; Oxazolidinadionas (Trimetadiona); Benzodiazepínicos (Diazepam).
Antiparkinsonianos	Sinônimos: utilizados para tratamento da doença de Parkinson. Ex: Anticolinérgicos (Triexifenidil, biperideno); Liberadores de dopamina (Amantadina); Precursor dopaminérgico (Levodopa); Inibidores periféricos da dopa-descarboxilase (Carbidopa, benserazida); Agonistas dopaminérgicos (Bromocriptina, pergolida); Inibidores da MAO-B (Selegilina, cabergolida).

ANTIDEPRESSIVOS

(Professora Edilene Bega)

Todo ser humano apresenta periodicamente depressão do humor; entretanto dentro de uma resposta normal do cérebro. A **depressão** (também chamada de *transtorno depressivo maior*) é um problema médico-psiquiátrico caracterizado por diversos sinais e sintomas, dentre os quais dois são essenciais (durante, pelo menos, duas semanas): **humor persistentemente rebaixado**, apresentando-se como tristeza, angústia ou sensação de vazio; ou **redução na capacidade de sentir satisfação** ou vivenciar prazer.

A depressão se caracteriza por contínua alteração no humor e falta de interesse em atividades prazerosas. Diferencia-se do comportamento de "tristeza" ou melancolia por uma condição duradoura, de origem neurológica e com sintomas específicos. Dentre os sintomas, destacamos os que seguem:

- Emocionais: aflições, apatia, pessimismo, baixa autoestima, indecisão e perda da motivação.
- Biológicos: perda da libido, perda do sono, perda do apetite, retardo do pensamento e da ação.
- Sintomas da depressão nas crianças: tristeza persistente; incapacidade de se divertir com suas atividades favoritas; irritabilidade acentuada; queixas frequentes dores de cabeça e cólicas abdominais; mau desempenho escolar; desânimo.



IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO

- ✓ Depressão afeta 1 em cada 5 pessoas.
- ✓ É a segunda maior causa de "anos vividos com incapacitação" entre todas as doenças.
- ✓ Aumenta a taxa de mortalidade de enfermidades como diabetes, câncer, AVC, fratura do fêmur e doenças cardíacas.
- ✓ Cerca de 15% dos afetados cometem suicídio.

CLASSIFICAÇÃO

A depressão pode estar presente, basicamente, em dois quadros psiquiátricos distintos: na depressão maior e no transtorno bipolar, cujo tratamento é diferenciado. Por esta razão, a depressão pode ser classificada de duas formas:

- **Depressão unipolar ou reativa:** flutuação do humor que ocorre em "uma única direção", manifestando apenas um tipo de sintomas: baixa autoestima, retração do humor, etc. Este quadro depressivo não deve ser intercalado por quadros maníacos (que, ao contrário, exaltação do humor).
- **Depressão bipolar ou endógena:** é a depressão que se alterna com momentos maníacos, caracterizados por extrema auto-estima e exuberância excessiva.

FISIOPATOLOGIA

As primeiras hipóteses biológicas da fisiopatologia dos Transtornos Afetivos nasceram juntamente com o estudo dos possíveis mecanismos de ação dos antidepressivos.

As primeiras hipóteses biológicas foram da deficiência de catecolaminas, logo seguida pela hipótese da deficiência de indolaminas. Esta hipótese postulava, em síntese, que a depressão seria o resultado de um déficit central de noradrenalina, e que a mania poderia dever-se a um excesso cerebral desse neurotransmissor.

Acreditava-se que a depressão estaria relacionada ao hipofuncionamento bioquímico da atividade de neurotransmissores, notadamente da serotonina, noradrenalina e dopamina (**Teoria das Monoaminas Cerebrais**). E de fato, a hipótese de hipofuncionamento dos sistemas de neurotransmissores passou a ser muito questionada depois que alguns produtos, incluindo os antidepressivos, agiam melhorando a depressão, concomitante ao aumento desses neurotransmissores que produziam.

Entretanto, estas hipóteses não explicavam a falta de eficácia imediata dos tratamentos antidepressivos, apesar dos rápidos efeitos dos antidepressivos no aumento das concentrações sinápticas de serotonina e de noradrenalina.

Atualmente, a ideia de que o aumento da disponibilidade de neurotransmissores melhora o quadro depressivo é aceita, que é o que fazem os antidepressivos. Entretanto, cada vez mais, parece também verdadeira a ideia de que a depressão não pode ser atribuída exclusivamente ao hipofuncionamento desses neurotransmissores ou à diminuição de seus níveis no cérebro. Pode tratar-se de uma fisiopatologia multifatorial.

CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Baseado na teoria de monoaminas, pressupõe-se que as drogas de escolha para um tratamento que minimize esses efeitos depressivos são drogas que favoreçam a elevação das taxas da noradrenalina e da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT).

Como agentes antidepressivos, temos:

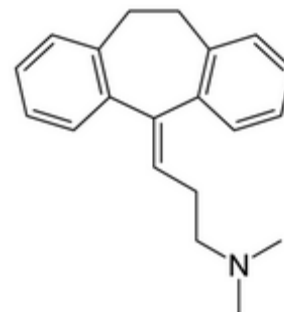
- **Antidepressivos Tricíclicos (ADT):** foram os protótipos dos medicamentos antidepressivos unipolares. Tem como mecanismo de ação a inibição da recaptação neuronal dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina. Ex: **Imipramina** (Tofranil®, Imipra®, Clomipran®); **Clomipramina** (Anafranil®, Clo®); **Amitriptilina** (Amytril®, Limbitrol®, Trisomatol®); **Nortriptilina** (Pamelor®).
- **Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS):** representam uma classe de fármacos utilizada no tratamento das síndromes depressivas, ansiedade e alguns tipos de transtorno de personalidade. Eles bloqueiam a recaptação de aminas pelas terminações nervosas através de sua competição pelo sítio de ligação das proteínas transportadoras, priorizando e potencializando a transmissão realizada pela 5-HT (a recaptação de NA não é insenta na administração destes inibidores). Ex: **Citalopram** (Alcytam®, Cipramil®, Citta®); **Fluoxetina** (Prozac®, Daforin®, Depress®); **Paroxetina** (Aropax®, Arotin®, Parox®, Ponderar®); **Sertralina** (Assert®, Dieloftr, Zoloft®).
- **Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO):** atuam bloqueando a ação da enzima monoamina oxidase, sendo, desta forma, utilizados no tratamento da depressão. Os iMAOs causam uma inibição que é irreversível e não-seletiva, pelo que bloqueiam a ação dos dois subtipos da enzima (**MAO-A:** responsável por degradar 5-HT e NA; **MAO-B:** degrada, preferencialmente, a dopamina). Esta característica confere-lhes uma longa duração de ação, mas está também relacionada com os seus efeitos adversos, uma vez que a inibição não-seletiva (e irreversível) leva à acumulação e consequente toxicidade de vários dos substratos da MAO, sobretudo a serotonina. Ex: **Selegilina** (Deprilan®, Jumexil®, Niar®); **Moclobemida** (Aurorix®); **Tranilcipromida** (Parnate®).
- **Antidepressivos Atípicos:** são mais novos e não apresentam um mecanismo de ação bem elucidado. Ex: **Bupropiona** (Zyban®, Zetron®, Wellbutrin®); **Maprotilina** (Ludiomil®); **Venlafaxina** (Efexor®, Novidat®); **Mirtazapina** (Remeron®).

ANTIDEPRESSIVO TRICÍCLICO

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são uma classe de fármacos usados no tratamento sintomático da depressão e outros síndromes depressivos. São assim denominados devido a presença de três anéis aromáticos em sua estrutura.

Eles bloqueiam os transportadores membranares dos neurônios pré-sinápticos que recolhem monoaminas neurotransmissoras do exterior e, portanto, maximizam a duração da sua ação nos neurônios pós-sinápticos, ao permitir que atuem na biofase durante mais tempo. A maioria dos tricíclicos bloqueia os transportadores de noradrenalina, dopamina e serotonina.

Os ADT são usados no tratamento da depressão crônica ou profunda, e das fases depressivas na doença bipolar. Também usados no tratamento de dor neuropática (dor por disfunção nos neurônios das vias da dor) que não responde a opioides.

**Representantes.**

Os principais representantes são:

- **Imipramina** : protótipo dos ADT, apresentando efeito sedativo moderado. É indicada nos quadros depressivos, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e pode ser usada em alguns casos de hiperatividade e déficit de atenção. O efeito é notado após duas a oito semanas.
- **Clomipramina** : é um antidepressivo tricíclico, sedativo moderado, podendo ser utilizado para distúrbio obsessivo-compulsivo e como auxiliar na dor crônica. É muito utilizado, atualmente, no tratamento do transtorno do pânico.
- **Amitriptilina** : antidepressivo tricíclico com forte efeito sedativo e antienxaqueca. Pode ser utilizado no tratamento da depressão, dor crônica, enxaqueca e da neuropatia diabética dolorosa.
- **Nortriptilina** : antidepressivo tricíclico de efeito sedativo suave, podendo ser utilizado tanto na depressão quanto na profilaxia da enxaqueca. É importante frisar que este fármaco apresenta menos ação colinérgica e, portanto, é mais indicado para os idosos.

Efeitos -Adversos.

- ✓ Disfunção sexual;
- ✓ Sedação;
- ✓ Efeitos anticolinérgicos (constipação, boca seca, retenção urinária);
- ✓ Mania (ilusões de grandiosidade e otimismo irrealista devido a uma excessiva elevação dos neurotransmissores), principalmente quando utilizados para tratar depressão bipolar;

- ✓ Possibilidade de suicídio no início da terapia (desespero devido à continuação dos sintomas);
- ✓ Dependência e síndrome de privação.
- ✓ Super-dosagem: arritmias ventriculares (devido ao excesso de catecolaminas que podem desencadear um tônus simpático) e alto risco com depressores do SNC.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

Ao invés de atuar como os ADT, bloqueando toda a recaptação de neurotransmissores em nível sináptico, os ISRS atuam bloqueando especificamente a proteína receptadora de serotonina (5-HT). Por esta razão, eles são menos perigosos que os tricíclicos e não causam efeitos secundários autonômicos, mas são possivelmente menos eficazes em casos de depressão profunda.

Representantes.

Os principais representantes desta classe são:

- **Fluoxetina:** antidepressivo de terceira geração, inibidor seletivo da recaptação da serotonina, útil no tratamento da depressão associada a distúrbios compulsivos, hiperfagia (compulsão alimentar) e da bulimia nervosa. Muitos endocrinologistas utilizam esta droga para aproveitar-se de seu efeito anorexígeno. É classicamente conhecida pelo seu nome comercial Prozac®, também conhecido como “pílula da felicidade”.
- **Paroxetina:** inibidor da recaptação da serotonina que também apresenta vida média longa, e que também pode cursar com interações medicamentosas. É útil na depressão, no distúrbio obsessivo-compulsivo, fobias e no transtorno do pânico. A Paroxetina pode ser associada com o Alprazolam em casos de depressão com ideação suicida.
- **Sertralina:** inibidor da recaptação da serotonina útil no tratamento da depressão, distúrbio obsessivo compulsivo e pânico. É considerado o IMAO mais seguro, podendo ser utilizado para idosos e pacientes cardiopatas, por apresentar menos interações medicamentosas e por possuir vida média curta.
- **Citalopram:** inibidor da recaptação da serotonina mais moderno, inclusive, que a Sertralina. O **Escitalopram** (Lexapro® 10mg) é um derivado do Citalopram de eficácia ainda melhor.

Efeitos adversos.

- ✓ Náuseas;
- ✓ Diarreia;
- ✓ Anorgasmia;
- ✓ Perda de apetite;
- ✓ Agitação;
- ✓ Insônia;
- ✓ Aumento no tempo de sangramento do paciente
- ✓ Aumento na secreção de prolactina
- ✓ Dependência e síndrome de privação.
- ✓ Super-dosagem: baixo risco. Pode ocorrer **síndrome serotoninérgica** (excesso de serotonina na fenda sináptica) quando em associação com inibidores da MAO. A tríade clássica das manifestações clínicas inclui alterações do estado mental, motor e autonômico.

OBS¹: Efeito adaptativo ao ISRS:

- Tratamento inicial: autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A} expostos a altas concentrações de 5-HT; Diminuição do disparo neuronal e na liberação de 5-HT.
- Tratamento prolongado: dessensibilização dos autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A}; aumento de liberação de 5-HT.

INIBIDORES DA MONOAMINO-OXIDASE

Os fármacos inibidores da MAO inibem a enzima monoamina oxidase (MAO), responsável por metabolizar monoaminas como a noradrenalina, dopamina e serotonina, aumentando assim a concentração sináptica destas e condicionando maior excitação dos neurônios que possuem receptores para estes mediadores. Existe dois subtipos específicos de MAO:

- **MAO-A:** possui como substrato essencial a noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT). Seu bloqueio é desejado para o tratamento específico da depressão.
- **MAO-B:** possui como substrato essencial a dopamina. Seu bloqueio é desejado para o tratamento específico da Doença de Parkinson.

Os IMAO nunca são a droga de primeira escolha para o tratamento da depressão, sendo aconselhável o seu uso em última instância, uma vez que apresentam efeitos tóxicos e adversos bastante eminentes. Os IMAOs causam uma inibição que é irreversível e não-seletiva, pelo que bloqueiam a ação dos dois subtipos da enzima (MAO-A e MAO-B). Esta característica confere-lhes uma longa duração de ação, mas está também relacionada com os seus efeitos

adversos, uma vez que a inibição não-seletiva (e irreversível), levando ao acúmulo e consequente toxicidade de vários dos substratos da MAO, sobretudo a serotonina. Por este motivo, é muitas vezes necessária a instituição de uma dieta alimentar específica para reduzir o consumo de substratos da enzima, para evitar, por exemplo, a chamada *reação do Queijo*, caracterizada por sinais e sintomas simpáticos (como hipertensão arterial) depois da ingestão de derivados da tirosina.

Representantes.

- **Fenelzina, Iproniazida, Tranilcipromina:** são bloqueadores tanto da MAO-A como da MAO-B, ligando-se a estas enzimas de maneira irreversível. Estão em desuso por apresentar efeitos colaterais mais intensos.
- **Clorgilina:** inibidor irreversível da MAO-A utilizado para o tratamento da depressão, uma vez que MAO-A tem como substrato a NA e 5-HT.
- **Moclobemida:** inibidor reversível da MAO-A. É um antidepressivo muito seguro, mas pouco efetivo.
- **Seleginina:** inibidor irreversível da MAO-B, sendo assim, um antidepressivo que também pode ser utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (uma vez que esta doença está relacionada com a depleção da dopamina na via nigro-estriatal).

Efeitos colaterais.

Aumentam consideravelmente os níveis de 5-HT e NA, cujo efeito central gera euforia e excitação, e como efeito periférico, uma exacerbação da ação do SN simpático.

De um modo geral, seus principais efeitos colaterais são:

- ✓ Aumento do peso corporal
- ✓ Estimulação do SNC
- ✓ Inquietação, insônia
- ✓ Convulsões com superdosagem
- ✓ Resposta hipertensiva grave a alimentos contendo tiramina (“reação do queijo”), como o queijo, a soja, ervilhas, etc., que promovem o aumento de precursores de adrenalina em nível do SN.

ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

É um grupo representado por fármacos que não se enquadram nas propriedades dos ADT, dos iMAO ou dos ISRS. Na realidade, eles não têm nenhum mecanismo de ação comum (alguns são bloqueadores fracos da captação de monoamina). De um modo geral, apresentam resposta terapêutica demorada como ADT e IMAO, mas com ação curta. Apresentam efeitos colaterais indesejáveis e toxicidade aguda variáveis, porém mais fracas que dos ADT.

Os principais representantes a serem citados são:

- **Mianserina:** promove o bloqueio dos receptores α_2 , 5-HT₂ e H₁, embora não tenha nenhum efeito sobre a captação de monoamina. Seus principais efeitos adversos são sedação, convulsões, reações de hipersensibilidade; não apresenta efeitos da atropina ou cardiovasculares.
- **Bupropiona:** é um antidepressivo inibidor da recaptação de dopamina que pode ser utilizado como adjuvante no tratamento do tabagismo, sendo mais seguro em superdosagens. Seus principais efeitos adversos são vertigem, ansiedade e convulsões. É utilizado principalmente quando o indivíduo não responde bem ao uso de ISRS, uma vez que seu mecanismo de ação está relacionado com um receptor diferente. Tem uma vantagem por não interferir na libido do paciente, evitando disfunções sexuais. Em contrapartida, está mais associada com aumento dos riscos de crises convulsivas.
- **Venlafaxina:** é um inibidor fraco da captação de 5-HT. Promove náusea, ansiedade e disfunção sexual (semelhante ISRS), além de hipertensão arterial (ocorre aumento da pressão arterial com o aumento da dosagem deste medicamento). É considerado um potente antidepressivo, podendo ser utilizado em depressão refratária, isto é, que não responde às outras medicações.
- **Mirtazapina:** é um antidepressivo noradrenérgico-serotoninérgico seletivo (realiza o bloqueio dos receptores α_2 -adrenérgicos, 5-HT₂ e 5-HT₃), apresentando um mecanismo de ação particular, que consiste no bloqueio de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. É útil em casos de depressão ansiosa, por apresentar efeito sedativo e regulador do sono. Além da sonolência, está envolvido com o aumento do apetite e ganho de peso.
- **Trazodona:** supõe-se que inibem a recaptação de 5-HT
- **Maprotilina e Reboxitina:** inibem a recaptação de NA.

VISÃO GERAL DO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO UNIPOLAR

O tratamento antidepressivo deve ser entendido de uma forma globalizada, incluindo as dimensões biológicas, psicológicas e sociais. As intervenções psicoterápicas podem ser de diferentes formatos, como psicoterapia de apoio, psicodinâmica breve, terapia interpessoal, terapia comportamental, terapia cognitiva comportamental de grupo, de casais e de família.

Os antidepressivos produzem, em média, uma melhora de 60 a 70% dos sintomas depressivos no prazo de um mês. A melhor maneira de escolher o antidepressivo seria responder à seguinte pergunta: qual o melhor antidepressivo

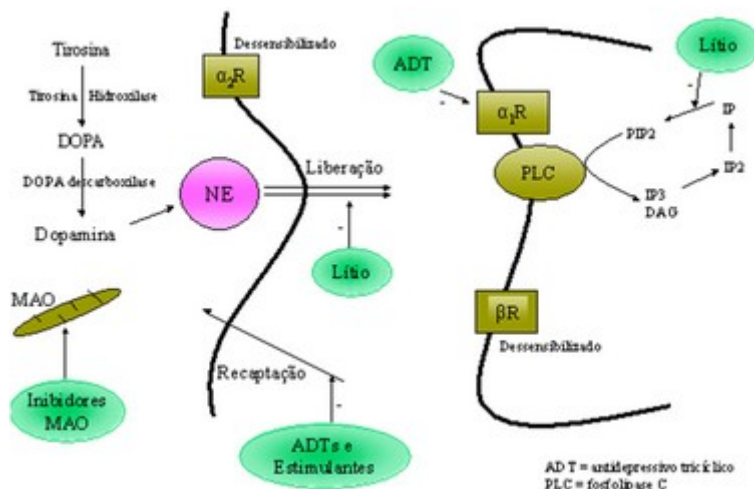
pra quem? A escolha, portanto, deve ser baseada nas características da depressão, nos efeitos colaterais, no risco de suicídio, em outros distúrbios clínicos, etc. Atualmente, duas classes mais utilizadas para tratar a depressão são os **antidepressivos tricíclicos** (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina, Clomipramina) e os **inibidores seletivos da recaptação de serotonina** (Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram).

VISÃO GERAL DO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO BIPOLAR

O tratamento da depressão bipolar é a parte mais desafiadora durante a abordagem terapêutica do transtorno de humor bipolar, pois, como se sabe, os antidepressivos (principalmente os tricíclicos) induzem à instabilidade e alternância rápida do humor, fazendo com que o paciente com depressão bipolar evolua para a sua fase maníaca de forma mais rápida. De fato, é comum que pacientes com transtorno bipolar apresentem transição de depressão para mania induzida após o início de um antidepressivo.

No entanto, o uso cuidadoso dessas drogas é muitas vezes necessário, pois o efeito antidepressivo da maioria dos estabilizadores de humor é fraco demais. Podemos optar pelo uso de **Paroxetina 20mg/dia**. Estes fármacos, por questões óbvias, não são necessários durante a fase maníaca da doença.

OBS²: Ação do Lítio no transtorno de humor bipolar. Os sais de lítio funcionam como *estabilizadores do humor* (assim como alguns anticonvulsivantes) e, por esta razão, ainda representam o tratamento de escolha para a maioria dos casos de mania aguda e para a profilaxia de recorrências das fases maníaco-depressivas. O lítio é administrado via oral na forma de **Carbonato de Lítio**. Embora seja bastante tóxico em doses séricas elevadas (causando náuseas, vômitos e diarreias), é uma opção extremamente válida para o tratamento da depressão bipolar. Apresenta um mecanismo de ação complexo: inibição da liberação de catecolaminas; depleção de Fosfatidilinositol (IP); e redução da produção de AMPc. Portanto, o Li^+ é responsável por controlar a mania e a depressão (bipolar), e seus níveis séricos devem ser constantemente avaliados e mantidos na faixa terapêutica entre 0,6 – 1,2mEq/L durante o seu uso.



ANTIPSICÓTICOS

(Professora Edilene Bega)

Os **antipsicóticos** ou **neurolépticos** são fármacos que se caracterizam por sua ação psicotrópica, com efeitos sedativos e psicomotores. Por isso, além de se constituírem como os fármacos preferencialmente usados no tratamento sintomático das psicoses, principalmente a **esquizofrenia**, também são utilizados como “calmantes” e em outros distúrbios psíquicos. O uso dos antipsicóticos é, hoje, conduta padrão na terapia de psicoses agudas.

DEFINIÇÃO DE ESQUIZOFRENIA E FISIOPATOLOGIA

Durante muito tempo, transtornos que caracterizam as esquizofrenias eram considerados como apenas uma doença de diagnóstico isolado: **esquizofrenia** ou **psicose**. O termo esquizofrenia foi criado por Eugen Bleuler, em 1911, que determinou que a desorganização de pensamento era o principal sintoma da patologia, e o termo usado para designar tal doença significa: *mente fendida ou dividida*.

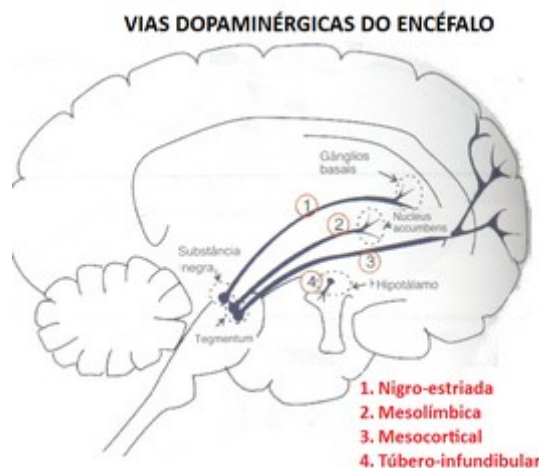
A esquizofrenia é uma das formas mais importantes de doenças psiquiátricas, afetando pessoas de todas as idades, inclusive as jovens, se mostrando como uma condição crônica e incapacitante de etiopatogenia obscura. Assim como ocorre com a doença de Parkinson, não há tratamento curativo, apenas efetivo, buscando diminuir a sua sintomatologia e evolução.

No que diz respeito à sua fisiopatologia, várias teorias foram lançadas no intuito de explicar as bases da doença. A **teoria neuroquímica**, por exemplo, defende que a esquizofrenia seja causada por um aumento da **dopamina** em uma das vias dopaminérgicas do cérebro (a **via mesolímbica**), causando, em suma, uma hiperatividade desse sistema. A hipótese glutamínica, embora ainda não elucidada, defende que há uma reduzida expressão do receptor NMDA (n-metil, d-ácido aspártico).

A **hipótese dopaminérgica para a psicose** determina, portanto, que a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos na via mesolímbica pode mediar os sintomas positivos da psicose. O objetivo terapêutico tem como base a **hipótese do antagonista do receptor dopaminérgico na ação dos antipsicóticos**, de modo que, com a via mesolímbica bloqueada, os sintomas positivos serão combatidos.

OBS¹: Além da via mesolímbica, existem outras vias dopaminérgicas encefálicas importantes que também podem sofrer influências medicamentosas indesejadas durante o tratamento farmacológico da esquizofrenia. As vias dopaminérgicas do encéfalo e os efeitos que sofrem sob ação de bloqueadores dos receptores dopaminérgicos são:

1. **Via nigro-estriada:** a utilização de bloqueadores de receptores dopaminérgicos para evitar a psicose, pode alcançar esta via e gerar efeitos indesejados extra-piramidais, como o parkinsonismo farmacológico. As reações extra-piramidais ocorrem quando há deficiência de dopamina e excesso de acetilcolina na via dopaminérgica nigrostriada: normalmente, a dopamina suprime a atividade da acetilcolina. Uma vez bloqueada, não haverá inibição da liberação de ACh, gerando os efeitos extra-piramidais.
2. **Via mesolímbica:** a ação de bloqueadores dos receptores dopaminérgicos deve ocorrer nesta via, quando se quer reduzir os efeitos dos sintomas positivos da psicose.
3. **Via mesocortical:** o uso de bloqueadores de receptores dopaminérgicos, ao afetar esta via, cria o aparecimento de sintomas negativos da psicose como efeitos adversos.
4. **Via túbero-infundibular:** bloquear a dopamina desta via significa inibir a inibição da secreção da prolactina, o que faz com que haja a liberação deste hormônio (desenvolve na mulher as glândulas mamárias e, no homem, ginecomastia).



OBS²: O Haloperidol e a Tioridazina são fármacos utilizados como neurolépticos que bloqueiam os receptores dopaminérgicos. Porém, devido ao fato da tioridazina ter também um maior efeito de bloqueio muscarínico, faz com que ele seja mais comumente utilizado, pois, ao bloquear os receptores dopaminérgicos (atuando sobre os efeitos da psicose) e muscarínicos (atuando sobre a captação da ACh, que, neste caso, desencadearia os efeitos do parkinsonismo farmacológico), inibe também os efeitos adversos como a reação extra-piramidal, sendo, portanto, uma boa droga escolha. Em contrapartida, a Tioridazina apresenta uma vastidão de efeitos adversos simpatomiméticos periféricos (constipação, retenção urinária, midríase, etc).

SINTOMAS DA PSICOSE

Psicose é um termo psiquiátrico genérico que se refere a um estado mental no qual existe uma "perda de contacto com a realidade" ou a própria esquizofrenia. Embora nenhum sintoma estritamente patognomônico possa ser identificado, para fins práticos, é útil dividir os sintomas de acordo com as fases da doença, tais como:

- **Características pré-morbidas:** introversão, isolamento social, timidez, indiferença emocional, funcionamento social e escolar insatisfatório.
- **Início dos sintomas (fase prodrômica):** em geral ocorre na adolescência e adulto jovem, com sintomas prodrômicos inespecíficos (perda de energia, iniciativa e interesses, comportamento estranho, negligência com aparência e higiene pessoal).
- **Sintoma da fase aguda:** surge o processo psicótico, com a perda do contato com a realidade. Ocorrem delírios, alucinações (60-70% destas na forma auditivas), incoerência e desagregação do pensamento, inadequação afetiva, estereotipias e maneirismos.
- **Sintomas da fase crônica:** embotamento afetivo, discurso empobrecido, abolição da vontade, distraibilidade, ensimesmamento.

OBS¹: Costuma-se também agrupar os sintomas da esquizofrenia em positivos e negativos, a depender do padrão de "atividade" destes sintomas:

- **Sintomas positivos:** são sintomas mais "ativos", e estão presentes com maior visibilidade na fase aguda da doença e são as perturbações mentais "muito fora" do normal, como que "acrescentadas" às funções psicológicas do indivíduo. Entende-se como sintomas positivos:
 - ✓ Delírios;
 - ✓ Alucinações;
 - ✓ Distorções ou exageros da linguagem e da comunicação;
 - ✓ Discurso desorganizado;
 - ✓ Comportamento catatônico;
 - ✓ Agitação.
- **Sintomas negativos:** são sintomas menos "ativos", mas que afetam suas relações sociais, pois são resultado da perda ou diminuição das capacidades mentais, acompanhando a evolução da doença. Entende-se por sintomas negativos:
 - ✓ Afeto embotado;
 - ✓ Dificuldade de relacionamento;
 - ✓ Passividade;
 - ✓ Retraimento social apático;
 - ✓ Dificuldade de pensamento abstrato;
 - ✓ Falta de espontaneidade;
 - ✓ Pensamento estereotipado;
 - ✓ Pobreza afetiva – expressão.

Esquizofrenia**TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA**

De uma forma geral, o tratamento das esquizofrenias pode ser socioterápico e farmacológico, com base no uso de neurolépticos.

- **Tratamento socioterápico:** psicoterapia, terapia familiar e ocupacional.
- **Tratamento farmacológico:**
 - Neurolépticos típicos (afinidade por receptores D2)
 - Diminuem sintomas positivos e previnem recaídas (80% recaem no 1º ano sem medicação, apenas 20% usando antipsicóticos).
 - Efeitos adversos: acatisia, parkinsonismo, hiperprolactinemia, discinesia tardia.
 - Neurolépticos atípicos (afinidade por receptores 5HT_{2a}, H₁, D₄)
 - São mais efetivos nos sintomas negativos em comparação aos típicos, mas também são efetivos nos sintomas positivos.
 - A Clozapina está relacionada com agranulocitose

Os **neurolépticos**, uma sub-divisão dentro dos antipsicóticos, foram os primeiros fármacos desenvolvidos para o tratamento de sintomas positivos da psicose (alucinações e delírios). Seus efeitos adversos são caracterizados por um conjunto de sintomas conhecido vulgarmente como impregação neuroléptica ou efeitos extrapiramidais.

Como se sabe, a superatividade das vias neuronais de dopamina (e a diminuição dos níveis de acetilcolina) em nível do sistema límbico cerebral é importante na patogenia da esquizofrenia. O receptor mais importante dessas vias é o receptor dopaminérgico D2. Os antipsicóticos funcionam como antagonistas do receptor D2, diminuindo a sua ativação pela dopamina endógena. Os efeitos de controle sobre os sintomas da esquizofrenia surgem quando 80% dos receptores D2 estão bloqueados pelo antagonista. Atualmente, certos neurolépticos têm a capacidade de atuar nos receptores serotoninérgicos, acetilcolinérgico, histamínico e noradrenérgico.

NEUROLÉPTICOS “TÍPICOS” (CLÁSSICOS OU DE PRIMEIRA GERAÇÃO)

Os antipsicóticos de primeira geração são medicamentos que bloqueiam preferencialmente os receptores D2 da dopamina nos sistemas dopaminérgicos mesolímbico e mesocortical (objetivos do tratamento), nigroestriatal e túbero-infundibular (relacionados com os efeitos colaterais). São eficazes para tratar alucinações, delírios, desagregação do pensamento e agitação psicomotora, e produzem efeitos colaterais importantes (vide abaixo).

São medicamentos eficazes para o tratamento de episódios psicóticos agudos ou crônicos. São predominantemente eficazes para os sintomas positivos e não têm ação importante nos negativos. Os principais são:

- Fenotiazinas: Clorpromazina (Amplictil®), Flufenazina, Levomepromazina (Neozine®)
- Butirofenonas: Haloperidol (Haldol®), Droperidol (Droperdal®)
- Tioxantinas: Clopentixol, Tiotixeno

Efeitos colaterais: Prolactina aumentada (pois bloqueiam os receptores dopaminérgicos da via túbero-infundibular), Efeitos anticolinérgicos (porque bloqueiam os receptores muscarínicos, que inclusive reduz os efeitos extrapiramidais), Sedação (porque bloqueiam receptores histaminérgicos), Ganho de peso, Sintomas extrapiramidais (bloqueio dos receptores dopaminérgicos da via nigro-estriada), Reações de hipersensibilidade (favorece e produção mastocitária de histamina), Hipotensão (bloqueiam os receptores α -adrenérgicos).

NEUROLÉPTICOS “ATÍPICOS” (RECENTES OU DE SEGUNDA GERAÇÃO)

Os antipsicóticos atípicos são os neurolépticos de segunda geração, que atuam em outros sítios da dopamina e que produzem menos efeitos parkinsonianos. São medicações mais bem toleradas, mais eficazes para sintomas negativos, porém, de alto custo.

São medicamentos que constituem a primeira opção para o tratamento do primeiro episódio psicótico, quando há intolerância aos neurolépticos típicos ou predominância dos sintomas negativos. Os mais indicados são a Risperidona e a Olanzapina. Os principais representantes são:

- Clozapina (Leponex®): seu uso está mais correlacionado à agranulocitose, e quando os leucócitos caem abaixo de 3.000, a medicação deve ser interrompida.
- Olanzapina (Zyprexa®)
- Risperidona: bloqueia os receptores 5-HT₂ da serotonina e D2 da dopamina. Efeitos colaterais: insônia, agitação, ansiedade, efeitos extra-piramidais, pseudoparkinsonismo, discinesia, etc.
- Sulpirida, Remoxiprida e Pimozida: manifestam menores efeitos piramidais
- Sertindol (associado a arritmias) e Quetiapina (associado a taquicardia).

ESCOLHA DO ANTIPSICÓTICO (NEUROLÉPTICO)

- Problema: alto risco de distonia (homem abaixo dos 30 anos, mulher abaixo de 25 anos). **Escolha: Risperidona.**
- Problema: Riscos geriátricos (muito anticolinérgico, ortostatismo, sedação), comprometimento cognitivo ou *delirium*. **Escolha: Alta potência (exemplo: Haloperidol) ou Risperidona. Evitar Clozapina ou Olanzapina.**
- Problema: sintomas negativos predominantes ou severos. **Escolha: Risperidona ou Clozapina.**
- Problema: Resistente ao tratamento. **Escolha: depois de potencializar o tratamento, optar por Risperidona ou Clozapina.**
- Problema: risco de convulsões. **Escolha: alta potência (ex: Haloperidol). Evitar Clozapina.**
- Problema: obesidade. **Escolha: Alta potência. Evitar neurolépticos de baixa potência. Aconselhar o paciente a perder peso. Evitar Clozapina, Risperidona e Quetiapina.**
- Problema: Arritmia cardíaca. **Escolha: Alta potência; evitar Sertindol e Quetiapina.**
- Problema: agitação extrema. **Escolha: Alta potência (Haloperidol).**
- Problema: aderência mínima ao medicamento. **Escolha: Decanoato de Haloperidol ou Flufenazina (depósito, alta potência).**

ANTIPARKINSONIANOS

(Professora Edilene Bega)

Descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, a **doença de Parkinson** ou **mal de Parkinson** é caracterizada por uma desordem progressiva do movimento devido à disfunção dos neurônios secretores de dopamina nos gânglios da base, que controlam e ajustam a transmissão dos comandos conscientes vindos do córtex cerebral para os músculos do corpo humano. James Parkinson descreveu os seguintes sinais da doença:

- ✓ Tremor em repouso: primeiro sintoma que se manifesta (justamente por uma falta de regulação do comando do movimento em nível dos núcleos da base), é um tipo de tremor que se manifesta quando o indivíduo não realiza nenhuma ação com o membro. Porém, quando o paciente move o membro, o tremor tende a parar, retornando quando o indivíduo o membro entra em repouso novamente. É caracterizado ainda por ser um sinal precoce da doença, e que aumenta com o estresse.
- ✓ Rigidez: manifesta-se na forma de hipotonia.
- ✓ Bradicinesia/Hipocinesia: movimentos mais lentificados devido ao tônus aumentado da musculatura. Há uma dificuldade para iniciar os movimentos além de uma perda dos movimentos automáticos. Reduz-se, também, a amplitude dos movimentos.
- ✓ Postura em Flexão: também associado à rigidez. Inicia-se nos braços e vai progredindo para o tronco e membros inferiores.
- ✓ Perda de Reflexos Posturais
- ✓ Fenômeno de Congelamento: há um bloqueio motor, incapacidade transitória de executar movimentos ativos, apraxia da abertura das pálpebras. Os pés parecem “grudados no chão”.



CLASSIFICAÇÃO

O **parkinsonismo** é entendido como uma síndrome hipocinética de diversas etiologias, sendo um dos mais frequentes distúrbios motores decorrentes de lesão do sistema nervoso central. É válido salientar que parkinsonismo não é sinônimo para doença de Parkinson. Na realidade, a *doença de Parkinson* é considerada um parkinsonismo idiopático (ou primário), isto é, sem causa conhecida. Quando a causa da síndrome parkinsoniana é identificável, temos um quadro de parkinsonismo secundário (e pode ser causado por drogas, intoxicações exógenas, formações expansivas intracranianas, etc.).

A doença de Parkinson, propriamente dita, é idiopática, ou seja é uma doença primária de causa obscura. A degeneração que ocorre na doença de Parkinson é por muitas vezes atribuída a neurotoxinas ambientais, fatores oxidativos, fatores genéticos ou envelhecimento cerebral. O que ocorre é uma degeneração e morte celular dos neurônios produtores de dopamina da via nigro-estriatal, ou seja, ocorre morte dos neurônios que secretam dopamina entre a substância negra do mesencéfalo e o corpo estriado (núcleo caudado e putâmen), sendo estes neurônios indispensáveis para a regulação da motricidade.

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos, a prevalência da Doença de Parkinson é de 160 por 100.000 pessoas, embora haja uma tendência de aumento desta prevalência. Há mais de um milhão de pacientes só nesse país. Em outros países desenvolvidos a incidência é semelhante.

Cerca de 80% dos casos de Parkinsonismo acontecem na idade média de 55 anos (20 aos 80 anos). Quando a doença se desenvolve em indivíduos menores de 20 anos, diz-se *Parkinsonismo juvenil*. Acomete 3 homens para cada 2 mulheres, com uma prevalência de 160 casos/100.000 hab. Aos 70 anos, a prevalência sobe para 550casos/100.000 hab.

ETIOLOGIA E PATOGENIA

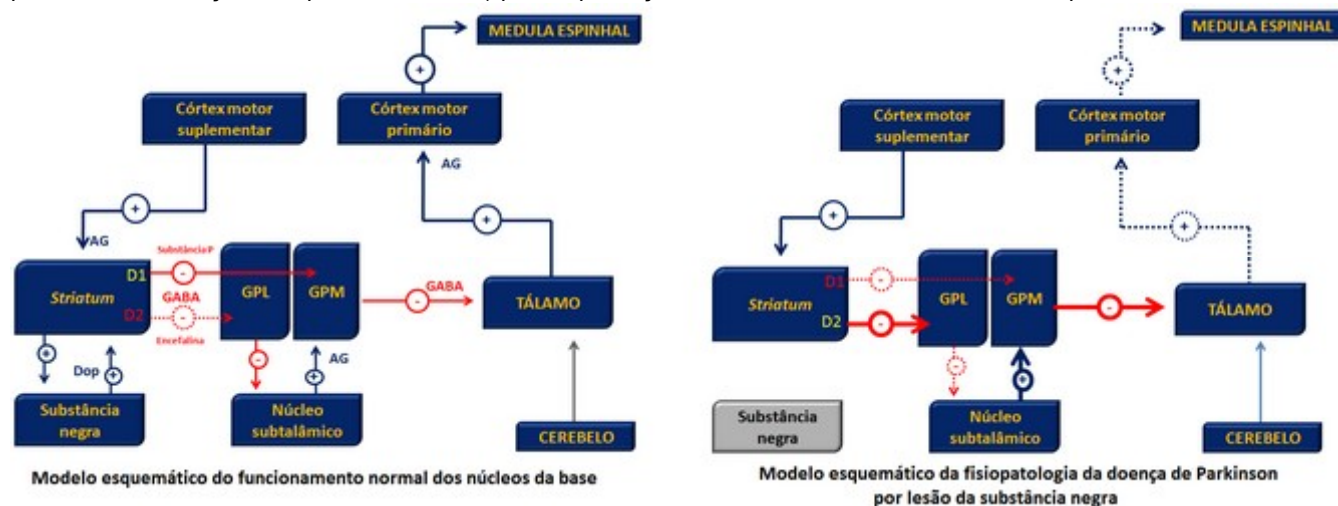
A doença de Parkinson é idiopática. Admite-se que há uma perda progressivas de 60% dos neurônios secretores de dopamina da via nigro-estriatal. Quando o diagnóstico é feito através da manifestação dos sintomas, diz-se que já houve cerca de 80% dessa degeneração, ou seja, já existe um grande comprometimento. O problema é que a terapêutica que existe para minimizar os sintomas causados por esta degeneração não é suficiente para evitar a perda de outras fibras dopaminérgicas.

O parkinsonismo induzido por drogas (*Parkinsonismo secundário farmacológico*) se dá por bloqueio dos receptores para dopamina, como os que fazem as drogas antipsicóticas (neurolépticos típicos, principalmente), que bloqueiam os receptores de dopamina da via mesolímbica e, de maneira indireta, bloqueiam os receptores de dopamina da via nigro-estriatal. Geralmente, este tipo de parkinsonismo é encerrado quando se retira a administração da droga, sem que seja necessária a utilização de drogas antiparkinsonianas.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

Na doença de Parkinson, do ponto de vista fisiopatológico, admite-se que ocorre uma degeneração dos neurônios secretores de dopamina da via nigro-estriatal. Atribui-se esta degeneração a uma ação mais intensificada de radicais livres, já que o sistema anti-oxidante não é tão eficaz em tais pacientes.

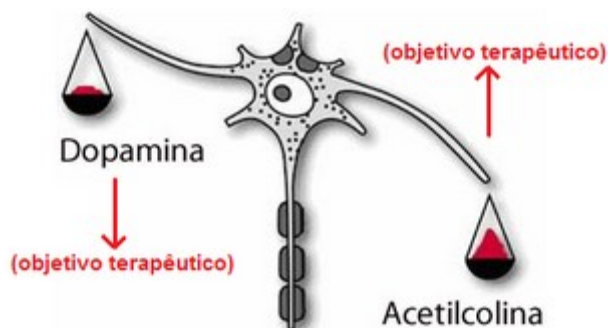
Como se sabe, o bom funcionamento do comando motor depende da integridade dos núcleos da base e de vias subsidiárias que auxiliam neste comando. Uma destas vias é composta pela substância negra do mesencéfalo. Seus neurônios secretam dopamina como neurotransmissor principal. Esta dopamina deve interagir com receptores dopaminérgicos de núcleos da base (mais especificamente, do *striatum*, formado pela cabeça do núcleo caudado e pelo putâmen). A ação ativadora da dopamina sobre os receptores D1 e inibidora sobre os receptores D2 do *striatum* é responsável por um equilíbrio fundamental que, ao término do circuito, resulta em uma estimulação cortical adequada (a partir de uma inibição adequada do tálamo) para a produção do movimento via tracto córtico-espinhal.

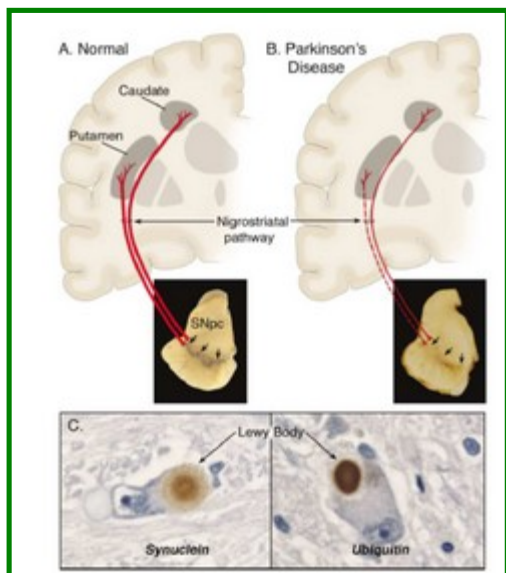


Na doença de Parkinson, de forma resumida, ocorre uma diminuição da ativação dos receptores D1 e uma ativação dos receptores D2 (note que é um padrão contrário ao normal, justamente devido à falta de dopamina na via nigro-estriatal). Este detalhe desregula todo o circuito dos núcleos da base e, com isso, toda a programação motora: fibras comandadas pelos receptores D1 deixam de inibir adequadamente o globo pálido medial, enquanto que fibras colinérgicas comandadas por receptores D2, de uma forma indireta (via núcleo subtalâmico), acabam excitando demais este globo pálido. Como resultado disso, o globo pálido medial, por ter uma natureza inibitória, passa a exercer uma ação inibitória exagerada sobre o tálamo, o qual excita pouco o córtex motor e este, via tracto córtico-espinhal, estimula pouco os neurônios motores da medula, promovendo a bradicinesia característica do parkinsonismo.

Vale salientar ainda que os receptores D2 do *striatum* são responsáveis por fibras colinérgicas que estimulam a secreção de GABA (neurotransmissor inibitório) pelas fibras que, quando ativadas, inibem o globo pálido lateral, o qual seria responsável por modular o efeito excitatório do núcleo subtalâmico sobre o globo pálido medial. Portanto, em condições normais, a dopamina inibe a produção de acetilcolina no *striatum*; em condições patológicas, com a carência de dopamina, ocorre aumento da acetilcolina, o que corrobora com a inibição excessiva do tálamo.

Portanto, o que acontece na doença de Parkinson é um quadro inverso ao que acontece na psicose: nesta, a dopamina encontra-se em elevadas concentrações, principalmente, na via mesolímbica, acompanhado de queda nos níveis centrais de acetilcolina. Já no Parkinsonismo, a dopamina encontra-se em baixas concentrações (no esquema da balança, encontra-se “mais leve”), quando comparada aos níveis de acetilcolina. O objetivo terapêutico, no intuito principal de tratar os sintomas, é então equilibrar a “balança DOPAMINA x ACETILCOLINA” com o uso de agonistas dopaminérgicos, que tenham ação principal na via nigro-estriatal (o que nem sempre é possível), aumentando a secreção de dopamina nesta via no intuito de frear a secreção de acetilcolina.





Do ponto de vista anátomo-patológico, a característica principal da Doença de Parkinson se baseia na perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra. É possível que a doença de Parkinson seja devida a defeitos sutis nas enzimas envolvidas na degradação das proteínas alfa-nucleína e/ou parkina (no Parkinsonismo genético o defeito é no próprio gene da alfa-nucleína ou parkina e é mais grave). Esses defeitos levariam à acumulação de inclusões dessas proteínas ao longo da vida (sob a forma dos corpos de Lewy visíveis ao microscópio), e traduziriam-se na morte dos neurônios que expressam essas proteínas (apenas os dopaminérgicos) ou na sua disfunção durante a velhice. O local primordial de degeneração celular no parkinsonismo é a substância negra, *pars compacta*, presente na base do mesencéfalo.

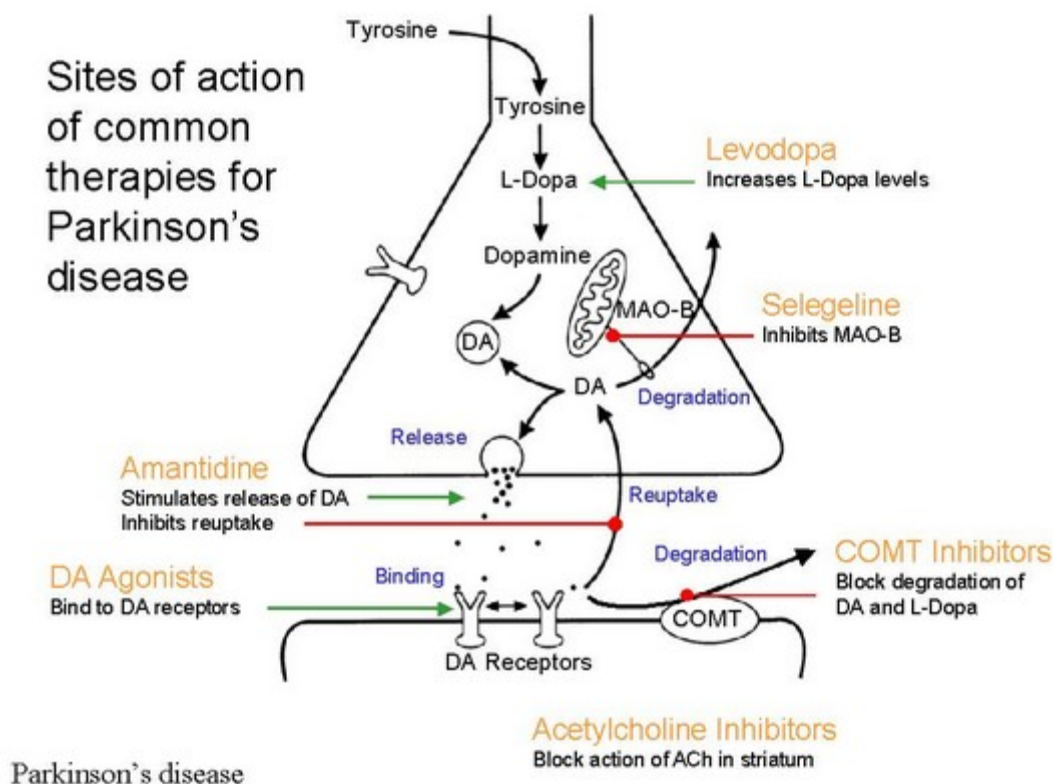
Macroscopicamente, ocorre palidez da substância negra e do *locus ceruleus*. Microscopicamente, há perda de neurônios com proliferação das células gliais. Os neurônios afetados remanescentes apresentam característicos corpos de Lewy, inclusões citoplasmáticas eosinofílicas (absorvem o corante eosina) contituídas por alfa-nucleína e parkina, além de outras proteínas.

FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

O tratamento que será abordado agora é o medicamentoso, embora haja novos tratamentos cirúrgicos e psicoterápicos que se mostraram efetivos na redução e prevenção dos sintomas. Como vimos anteriormente, do ponto de vista bioquímica, a dopamina encontra-se em baixas concentrações com relação à acetilcolina. O objetivo terapêutico é, então, equilibrar a balança entre os dois neurotransmissores, elevando a dopamina, e reduzindo os níveis de acetilcolina.

A terapêutica ainda não tem a capacidade de restaurar as fibras dopaminérgicas degeneradas. Por esta razão, os efeitos dos medicamentos nem sempre são imediatos: já que, ao se diagnosticar a doença, já há uma perda considerável de fibras colinérgicas, uma vez que a doença é progressiva.

Quanto aos principais fármacos utilizados para tratamento da doença de Parkinson e suas respectivas classificações quanto ao seu sítio de ação, temos:



- Precusores da dopamina: **Levodopa (L-Dopa)**.
- Inibidores da dopa-descarboxilase: L-Dopa+**Carbidopa** (Crnomet®, Duodopa®); L-Dopa+**Benserazida** (Prolopa®, HBS®).
- Bloqueadores da degradação da dopamina:
 - Bloqueadores da enzima monoamino-oxidase (MAO): **Selegilina** (Deprilan®, Jumexil®, Niar®).
 - Bloqueadores da enzima catecol-metiltransferase (COMT): **Tolcapone** (Tasmar®), **Entacapone** (Comtan®, Stalevo®).
- Agonistas dopaminérgicos de ação direta: **Bromocriptina** (Parlodel®), **Lisurida**, **Pergolida**, **Apomorfina**, **Cabergolina**, **Ropinirol** (Requip®), **Pramipexol** (Sifrol®).
- Bloqueadores da recaptção da dopamina (agonistas dopaminérgicos de ação indireta): **Amantadina** (Mantidan®).
- Anticolinérgicos (bloqueadores colinérgicos muscarínicos): **Benzatropina**, **Biperideno** (Akineton®, Cinetol), **Triexifenidil** (Artane®).

DROGAS QUE AUMENTAM A ATIVIDADE DOPAMINÉRGICA

Levo-DOPA e inibidores da Dopa-descarboxilase.

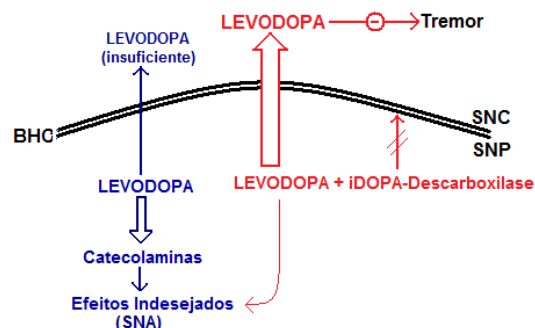
A dopamina não passa a barreira hemato-encefálica e, portanto, não pode ser administrada. Já seu análogo levógiro (a L-Dopa) ultrapassa essa barreira e é rapidamente descarboxilada por enzimas em dopamina. Por esta razão, a **L-Dopa** é o fármaco mais utilizado no tratamento desta doença, uma vez que está relacionada com menos efeitos colaterais (quando administrada de uma forma correta, ou seja, junto a inibidores da DOPA-descarboxilase). A L-Dopa é um precursor da dopamina, sendo ela um substrato para a síntese desse neurotransmissor.

A L-Dopa, quando administrada, ao chegar no SNC, é capturada por um receptor específico da membrana, internalizado e, a partir da ação da Dopa-descarboxilase, a transforma em dopamina, que é armazenada em vesículas e liberada na fenda sináptica.

O grande problema da administração da L-Dopa em nível periférico é que apenas uma pequena parte atravessa a barreira hemato-encefálica (o que não é suficiente para tratar os sintomas do parkinsonismo), ao passo em que a maioria da L-Dopa administrada é convertida em catecolaminas (como a noradrenalina e adrenalina) em nível periférico, aumentando os efeitos indesejados no sistema nervoso autônomo.

Portanto, já que a L-Dopa é administrada perifericamente, deve-se fazer uso de um artifício que evite a conversão desta droga nas demais catecolaminas em nível periférico, evitando assim os efeitos adversos indesejados no SNA. Para isso, é necessário associa-la a fármacos **inibidores da Dopa-descarboxilase** (como a Carbidopa ou a Benserazida). Estes inibidores não tem a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica (BHC) e, portanto, prevalecem agindo apenas em nível periférico, inibindo os efeitos adversos da L-Dopa (e permitindo que esta seja convertida à dopamina em nível central). Já a L-Dopa, com alta capacidade de penetrar a BHC, age, desta forma, exclusivamente em nível central, diminuindo seus efeitos adversos em nível periférico e potencializando sua ação contra os sintomas do parkinsonismo.

Preconiza-se que o tratamento da doença sempre deve ser iniciado com L-Dopa. Caso não resulte em efeitos benéficos, faz-se associação com agonistas dopaminérgicos (como a Bromocriptina), um inibidor da recaptção (Amantadina) ou, em última instância, bloqueadores muscarínicos (sendo este utilizado como última opção devido à presença de inúmeros efeitos colaterais, tanto no SNC quanto no SNP). A utilização deste último medicamento deve ser evitado ao máximo devido aos seus efeitos adversos ocasionais: taquicardia, constipação, etc.



Inibidores da MAO-B.

A monoamino-oxidase (MAO) é a enzima que degrada as catecolaminas (como a dopamina) e a sua inibição tem fundamental importância no tratamento do Parkinson. Em especial, o objetivo é inibir a MAO-B, uma vez que esta tem uma ação específica para degradar a dopamina (enquanto que a MAO-A tem uma ação de oxidação sobre a noradrenalina e 5-OH-triptamina).

A **Selegina** é a droga de escolha para a inibição da MAO-B. Quando a doença já está cronicamente instalada, não é interessante o uso deste tipo de medicamento, pois não apresenta resultados efetivos.

OBS¹: Indivíduos que fazem uso de inibidores de MAO devem fazer uma dieta rígida e exclusiva em alimentos que contenham **tiramina** (monoamina originada da tirosina), como cervejas, vinhos, fígado de galinha, queijos amarelos. Esta tiramina, junto aos iMAO, realizam a chamada **reação do tipo “queijo”**, em que há um ápice da ação catecolinérgica no SNP devido a elevação dos índices de catecolaminas (caracterizada por graves crises hipertensivas), uma vez que a MAO está bloqueada, e não é capaz de quebrar essas catecolaminas como ocorre no indivíduo normal.

Inibidores da COMT.

A **Tolcapona** e a **Entacapona** são inibidores da COMT (catecol-O-metil transferase), enzima responsável por degradar as catecolaminas, e sua inibição culmina em um aumento da concentração de dopamina. É prudente a utilização de bloqueadores muscarínicos para aliviar o efeito excitatório da acetilcolina, produzindo intensas reações adversas. Por isso, a utilização dessas drogas só é considerada em última instância.

Agonistas dopaminérgicos de ação direta.

A **Bromocriptina** é um agonista dopaminérgico que estimula os próprios receptores dopaminérgicos da fenda pós-sináptica. Desta forma, ela, e os demais agonistas dopaminérgicos, são drogas que estimulam diretamente os receptores dopaminérgicos, e têm sido desenvolvidos na tentativa de superar as limitações da L-Dopa no tratamento da doença de Parkinson.

Bloqueadores da recaptação da dopamina.

A **Amantadina** tem uma ação dopaminérgica indireta, pois inibe o transportador na membrana pré-sináptica que realiza a recaptação da dopamina na fenda sináptica. Desta forma, a Amantadina inibe o *take 1* da dopamina, o que aumenta os níveis deste neurotransmissor na fenda sináptica.

Portanto, em resumo, a amantadina se liga ao receptor responsável pelo *take 1* da dopamina, inibindo a sua recaptação. A atividade antiparkinsoniana da Amantadina – que é um agente viral – foi descoberta casualmente. Contudo, perde a sua atividade antiparkinsoniana após seis meses a um ano de uso, porém continua sendo considerada um bom coadjuvante no tratamento da doença de Parkinson.

DROGAS QUE REDUZEM A ATIVIDADE COLINÉRGICA

Os **anticolinérgicos** têm ação antiparkinsoniana conhecida há mais de um século e constituíram, por muito tempo, as únicas drogas disponíveis no tratamento da doença de Parkinson até o aparecimento da L-Dopa. O seu mecanismo de ação tem como base a redução da atividade colinérgica, contribuindo para o restabelecimento do equilíbrio acetilcolina/dopamina em nível estriatal.

Entretanto, são drogas responsáveis por desencadear muitos efeitos adversos. Deve ser evitado em pacientes idosos com Parkinson há muito tempo instalado.

VISÃO GERAL DO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

O curso da doença é progressivo ao longo de 10 a 25 anos após o surgimento dos sintomas. O agravamento contínuo dos sintomas levam a alterações radicais na vida do doente e à depressão profunda frequentemente. A doença não é fatal, mas fragiliza e predispõe o doente a outras patologias, como pneumonia de aspiração (o fraco controle muscular leva a deglutição da comida para os pulmões).

Por estas razões, o tratamento deve ser efetivo e dividido, praticamente, em duas etapas. Os efeitos colaterais dos fármacos antiparkinsonianos também devem ser levados em consideração.

TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON EM FASE INICIAL.

Inicialmente, se o paciente for admitido ainda na fase inicial da doença, opta-se por não iniciar o tratamento utilizando L-Dopa. Podemos iniciar o tratamento associando os seguintes medicamentos:

- ✓ Amantadina (Mantidan®).
- ✓ Anticolinérgicos: biperideno (Akineton®); triexifenidil (Triexidyl®).
- ✓ Selegilina (Elepril® e Deprilan®). Caso o quadro do paciente não seja resolvido, deve-se substituí-la por um agonista dopaminérgico, como o pramipexol (Sifrol® ou Mirapex®). Caso não haja melhoras, deve-se substituir/associar este medicamento pela L-Dopa.

O acompanhamento do paciente deve ser feito de dois em dois meses, para que os efeitos adversos sejam bem avaliados e, se necessário, realizar as substituições necessárias. Se necessário, pode-se utilizar, junto à L-Dopa, outros bloqueadores de degradação da dopamina, como o Tolcapone (Tasmar®) ou Entacapone (Comtan®) para diminuir a dosagem da L-Dopa e controlar os efeitos adversos.

TRATAMENTO DA FASE AVANÇADA DA DOENÇA DE PARKINSON

Deve-se tratar o paciente em fase avançada de Parkinson fazendo uso direto da L-Dopa, um precursor da dopamina que atravessa a barreira hemato-encefálica (BHE), associada a um inibidor da dopa-descarboxilase que não atrevesse a BHE, como a Carbidopa ou a Benserazida.

De fato, atualmente, não existem mais formulações isoladas de L-Dopa, mas sim, já associadas a tais medicamentos: Parkidopa® e Parkeln® (Levodopa + Carbidopa); Prolopa® (Levodopa + Benserazida). Tais associações, como vimos, são necessárias para evitar o metabolismo sistêmico da levodopa, diminuindo a necessidade

de doses deste medicamento e os seus efeitos adversos. Por vezes, a levodopa pode ser associada a agonistas da dopamina, como o pramipexol (Sifrol®).

OBS²: Existe uma nova formulação que consiste em *Levodopa + Carbidopa + Entacapona* (Stalevo®). Esta última é uma inibidora da enzima catecol-metiltransferase (COMT). Apesar de ser uma formulação bastante eficaz, apresenta um preço elevado e não está disponível na rede pública. A formulação apresenta os seguintes efeitos adversos:

- | | |
|---|---|
| • Eventos Adversos Comuns | • Desvantagens |
| ✓ Insonia, alucinação, confusão e pesadelo | ✓ Doses fixas das drogas |
| ✓ Discinesias, agravamento do parkinsonismo, vertigem, distonias e hipercinesia | ✓ Paciente necessita estar com as doses estáveis |
| ✓ Mudança da cor da urina | ✓ Tratamento da DP, preferencialmente nas fases tardias |
| ✓ Fadiga, aumento da transpiração e queda | ✓ Preço |

EFEITOS COLATERAIS DOS FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS

- **Complicações da terapia com L-Dopa.**
 - Flutuações: se apresenta na forma de desgaste (*wearing off*), com deterioração característica de final de dose (o paciente volta a apresentar os sintomas no final do intervalo entre as dosagens). Além disso, as flutuações podem se manifestar na forma de ativação-desativação (*on-off*) e em picos-vales.
 - Discinesias: Pico de dose; Bifásicas; Distonias de desativação (cãibras).
- **Uso de LevoDopa e Amantadina:** discinesia (movimento involuntário de contorção); “Liga-desliga” (oscilação no grau de hipocinesia e rigidez).
- **Uso de Bromocriptina:** sintomas psicóticos (alucinações e confusão); náuseas; hipertensão. Os sintomas psicóticos são desencadeados pela ação agonista dopaminérgico e a psicose é justamente um excesso dessa ação dopaminérgica na via mesolímbica.
- **Uso de Benztropina:** sonolência, confusão mental (efeito no SNC) e efeitos periféricos do bloqueio muscarínico (semelhante aos efeitos da atropina: taquicardia, constipação, xerostomia, retenção gástrica, midríase, etc.).

OPIÁCEOS (NARCÓTICOS)

(Professora Edilene Bega)

Os **opiáceos** são substâncias derivadas do ópio e, portanto, estão incluídos na classe dos opioides (grupo de fármacos que atuam nos receptores opioides neuronais). Eles produzem ações de insensibilidade à dor (**analgesia**) e são usados principalmente na terapia da dor crônica e da dor aguda de alta intensidade. Produzem, em doses elevadas, euforia, estados hipnóticos e dependência; alguns, como a morfina e heroína, são usados como droga recreativa de abuso.

Os opiáceos são alcaloides com potente ação analgésica, derivados do “ópio”. São todas as drogas, naturais ou sintéticas, com ação idêntica a morfina. A Morfina e Codeína são os principais alcaloides de ópio. O ópio é um suco espesso que se extrai dos frutos imaturos (cápsulas) de várias espécies de papoulas soníferas (gênero *Papaver*), e que é utilizada como narcótico.

Deve-se ressaltar agora que estes opiáceos são diferentes dos analgésicos de venda livre, uma vez que aqueles são utilizados para inibir dores classificadas como leves, moderadas e intensas, ao passo em que os segundos, ou seja, os analgésicos de venda livre não opiáceos são indicados para dores leves, inibindo a cadeia da síntese das prostaglandinas (por meio da inativação da cicloxigenase - COX), diminuindo o estímulo algico da dor leve (pois as prostaglandinas ajudam no desencadear desse estímulo).



FARMACOLOGIA E MECANISMO DE AÇÃO

Os opiáceos atuam sobre receptores específicos em muitos locais situados dentro do SNC para alterar os processos que afetam: percepção da dor e resposta emocional à dor, interferindo diretamente no surgimento do estímulo algico. A **morfina** é o protótipo clássico dos opioides.

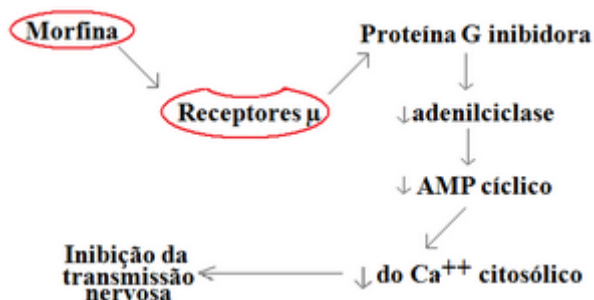
Os opioides são agonistas dos receptores opioides encontrados nos neurônios de algumas zonas do cérebro, medula espinal e nos sistemas neuronais do intestino. Os receptores opioides são importantes na regulação normal da sensação da dor. A sua modulação é feita pelos opioides endógenos (fisiológicos), como as endorfinas e as encefalinas, que são neurotransmissores.

Existem três tipos de receptores opioides: μ (mi), δ (delta) e κ (kappa). Os receptores μ são os mais significativos na ação analgésica, mas os δ e κ (este, mais presente em nível medular) partilham de algumas funções. Cada tipo de receptor é ligeiramente diferente do outro e, apesar de alguns opioides ativarem todos de forma indiscriminada, alguns já foram desenvolvidos a ativar apenas um subtipo. Desta forma, temos:

- **Receptores μ :** principais receptores para a morfina, estão envolvidos tanto na percepção da dor quanto com o lado emocional da dor.
- **Receptores κ :** presentes com maior predominância em nível medular, recebendo toda a aferência algica que neste nível chega.
- **Receptores δ :** estão envolvidos com receptores inibidores dos centros da tosse, respiração, TGI, etc.

Os efeitos farmacológicos dos opioides podem ser úteis ou adversos, conforme a dose e situação. Cada fármaco pode produzir efeitos de intensidade diferente conforme a sua especificidade para uns ou outros receptores, e outras características. Os opioides, através de seus receptores acoplados à proteína G, inibem a adenilato ciclase, reduzindo assim o conteúdo intracelular de AMPc. Desse modo, há uma diminuição do Ca^{2+} citosólico, inibindo a transmissão do impulso doloroso.

O grande problema é sua **ação indiscriminada em vários receptores**, resultando em ações e/ou efeitos colaterais. O receptor μ é responsável pela analgesia, mas também leva à sedação, à depressão do sistema respiratório, do SNC.



OBS¹: A overdose por opiáceos tem como principal característica uma miose tão acentuada que se assemelha a uma “pupila puntiforme”.

FARMACOCINÉTICA

Os opiáceos apresentam uma absorção lenta e irregular T.G.I., sofrendo ainda metabolismo hepático de primeira passagem. Por possuírem pouca fixação à proteína plasmática, apresentam meia-vida curta. São eliminados por via renal.

A maioria dos opioides é de vida média curta, obrigando a várias tomadas ao dia. Codeína, meperedina (utilizada para desmame de viciados por ter uma meia-vida muito longa), morfina e propoxifeno apresentam metabólitos ativos.

USOS CLÍNICOS

- **Dor crônica:** os opioides são a primeira escolha no tratamento da dor crônica pós-operativa, na dor provocada pelo câncer intratável e outras situações. É frequente ser dado ao paciente o controle de uma bomba, ativada por um botão, que injeta opioide de acordo com o seu desejo. O opioide mais utilizado para a dor crônica no passado era a **Morfina**, mas esta vem sendo substituída pelo **Fentanil**, que é mais potente e de ação mais rápida, permitindo melhor controle e mais rápido alívio da dor.
- **Dor aguda forte:** como no trauma, dor de cabeça (cefaleia) ou no parto. Não se deve utilizar Morfina em casos de cólicas biliares (que ocorre em casos de litíase biliar), pois eles podem provocar espasmos que intensificam ainda mais a dor. Se a dor é de origem inflamatória, é preferível optar por anti-inflamatórios não esteroides, ou opioides fracos como o Tramadol, que também são analgésicos eficazes nessas situações.
- **Anestesia:** como são sedativos, são por vezes, utilizados na preparação antes da inalação de anestésicos gasosos mais potentes, sendo responsáveis por promover a analgesia intraoperatória.
- **Supressão da tosse:** alguns opioides fracos como a codeína, são por vezes incluídos em preparações anti-tússicas. Há risco de acumulação das secreções com infecção.
- **Dispneia aguda, principalmente de causa cardíaca:** os opioides, particularmente a morfina, são eficazes contra esta condição de emergência. Julga-se que o efeito é devido à redução da ansiedade com regularização da respiração e menor esforço cardíaco.
- **Diarreia:** como produzem redução da motilidade intestinal, são eficazes contra a diarreia. Não devem ser usados na diarreia de causa infecciosa, pois podem predispor à translocação bacteriana. A Loperamida tem poucos efeitos analgésicos e é preferível.

PRINCIPAIS OPIOIDES

Os opiáceos são as drogas mais utilizadas em UTI, tendo como objetivo principal ocasionar efeitos sedativos e analgésicos associados. Apesar disso, são drogas que não produzem amnésia (nem anterógrada, nem retrógrada) nem ansiólise (diminuição da ansiedade), como fazem os Benzodiazepínicos (sendo necessária a associação com estes fármacos). Eventualmente, diminuem tosse e dispneia.

São consideradas as drogas de escolha para tratamento da dor em UTI, devido às seguintes características:

- ✓ Analgésicos potentes;
- ✓ Sedação moderada; nenhuma ansiólise ou amnésia;
- ✓ Redução da tosse e dispneia: principalmente morfina.
- ✓ Efeitos adversos: sedação excessiva, depressão respiratória e circulatória, náusea, vômitos e anorexia, íleo paraltico, constipação, conversão hepática para metabólitos ativos que, por vezes, são até mais potente do que a droga mãe.

MORFINA

Há muito tempo, a Morfina (Dimorf®, Morfenil®) é considerada a droga de escolha para sedação e analgesia dos pacientes internados em UTI, especialmente devido à sua boa relação custo-benefício (por ser a droga mais barata). Age em nível dos receptores μ . Por isso, a Morfina é o opiáceo mais utilizado. Além disso, podemos destacar suas principais características, que seguem:

- ✓ Efeito de pico atrasado (30min) em relação ao Fentanil (por ser 40x mais lipossolúvel que a morfina, o Fentanil tem maior facilidade de entrar no neurônio e, por isso, apresenta um tempo de ação em torno de 4 minutos e um efeito mais forte). Dessa forma, a quantidade de Fentanil que se administra deve ser menor do que a Morfina, para que seja atingido um determinado efeito no paciente.
- ✓ Simpatólise e efeitos diretos no nó sinusal: a morfina tem a capacidade de diminuir a ação do SN simpático, e ainda, promove efeitos diretos no nó sinusal, provocando bradicardia.
- ✓ Propensão a depressão respiratória, como toda droga opiácea;
- ✓ Náusea, íleo e espasmo do esfíncter de Oddi: devido a esta última característica (isto é, levar ao espasmo do esfíncter de Oddi, que consiste na abertura da vesícula biliar), a Morfina está contraindicada para a sedação de pacientes com patologias das vias biliares.
- ✓ Liberação de histamina: promove, desta forma, hipotensão e prurido.
- ✓ Meia vida de eliminação de 4 horas: como foi visto, a Morfina é uma droga que tem um efeito de pico atrasado e uma meia vida de eliminação relativamente longa – características que fazem desta droga, o opiáceo ideal quando se quer obter uma analgesia intermitente (a cada 4 a 6 horas).

FENTANIL

O Fentanil (Durosegic®, Fentanest®) difere da morfina principalmente por ter uma alta lipossolubilidade e, por conta disso, tem um pico mais rápido de ação. Seu tempo de ação também é considerado curto, pois gira em torno de 30 a 60 minutos. Age em nível dos receptores μ . Outras características importantes dessa droga são:

- ✓ 75-100 x mais potente do que a morfina (talvez por ser mais lipossolúvel).
- ✓ Não apresenta metabólitos ativos.
- ✓ Meia vida de eliminação mais curta.
- ✓ Sem liberação significativa de histamina: e, por conta disso, não provoca hipotensão e prurido.
- ✓ Opiáceo de escolha nos pacientes hemodinamicamente instáveis, por não provocar hipotensão.
- ✓ Analgesia contínua: não é a droga ideal para realização de uma analgesia intermitente, devido ao seu curto tempo de ação. Ao contrário disso, é a droga ideal para utilização na forma de bomba de infusão (contínua).

OBS²: Quanto a escolha entre Morfina e Fentanil, podemos resumir:

- ✓ A Morfina causa hipotensão (diferentemente do Fentanil) e, portanto, não é a droga de escolha para o paciente com instabilidade hemodinâmica (para eles, utiliza-se Fentanil);
- ✓ A Morfina é droga ideal para sedação intermitente; o Fentanil é a droga ideal para sedação contínua;
- ✓ O Fentanil é a droga ideal para sedação rápida e imediata (a Morfina tem um pico de ação mais atrasado);
- ✓ Morfina tem mais efeitos colaterais (liberação de histamina);
- ✓ Não se deve utilizar Morfina em pacientes com coledocolitíase ou crise de colecistite.

	Morfina	Fentanil
Dose de ataque	5-15 mg	50-150 μ g
Manutenção	1-6 mg/h	30-100 μ g/h
Lipossolubilidade	X	40x
Início de ação	10-20 min	1-2 min
Duração de ação	4 horas	1 hora
Histamina	Sim	Não

Adaptado de Marino PL. Compêndio de UTI. Analgesia e Sedação. 2000

OBS³: O Propofol (Diprivan®, Propovan®) é um sedativo de ultra-curta-duração frequentemente utilizado na indução anestésica. Entretanto, vale salientar que ele não tem efeito analgésico e, portanto, quando este é utilizado em anestésias, o uso de um opioide não deve ser ignorado.

TRAMADOL

O Tramadol (Dorless®, Sineol®, Tramal®) é um opiáceo que é usado principalmente como analgésico de ação central que alivia a dor atuando sobre células nervosas específicas da medula espinhal e do cérebro. Possui um mecanismo de ação mais complexo que os opioides clássicos, modulando as vias monoaminérgicas.

O tramadol se combina com os receptores opiáceos do cérebro e bloqueia a transmissão de estímulos de dor. É indicado para o tratamento de dores de intensidade moderada a severa.

CODEÍNA

A Codeína (Codein®, Codex®) é um fármaco alcaloide do grupo dos opioides, que é usado no tratamento da dor moderada e como **antitússico**. Grande parte da codeína utilizada com finalidades médicas é preparada através da metilação da morfina. Doze vezes de menor potência que a morfina, utiliza-se também em combinação com outros analgésicos da classe dos não opioides, como ácido acetilsalicílico e paracetamol. Cerca de 10% da população caucasóide não consegue converter a codeína em morfina no fígado, por defeitos genéticos.

MEPERIDINA

A Meperidina (Dolantina®, Dornot®, Petinan®) é uma droga que está totalmente contraindicada para utilização em pacientes na UTI. Também age em nível dos receptores μ . Os principais motivos para sua retirada foram:

- ✓ Pode ser utilizada como analgésico para dor de intensidade moderada a severa, tremores pós-operatórios.
- ✓ Baixa potência em relação aos opiáceos: 1/8 da potência da morfina.
- ✓ Pouco ou nenhum efeito no reflexo da tosse.
- ✓ Efeitos adversos: causa inotropismo negativo (hipotensão), além de ser vagolítico (taquicardia).
- ✓ Meia vida de eliminação: 3-4 horas, MAS.
- ✓ Normeperidina: consiste em um metabólito formado a partir da Meperidina, que pode promover um aumento do tempo de ação da droga de forma indeterminada (15 a 30 horas).
- ✓ Perigoso na falência renal.

Classificação e exemplos de Opioides
Opioides naturais ou fisiológicos Regulam as sensações de dor e são importantes nos sistemas analgésicos endógenos: <ul style="list-style-type: none"> • Endorfinas • Dinorfinas • Enkefalinas <p>As comidas picantes (com pimenta) contém capsaicina, um agonista de receptores de dor na língua. A activação da vias da dor leva à activação do sistema fisiológico analgésico com libertação quantidades moderadas de endorfinas. O prazer de comer comidas picantes é devido à sensação de bem estar que as endorfinas produzem.</p>
Opioides derivados do Ópio A morfina constitui 10% do ópio. Os outros são derivados dela por reacções químicas relativamente simples. <ul style="list-style-type: none"> • Morfina: o mais usado dos opioides, particularmente na dor crónica. • Heroína: usado como droga de abuso. Raramente como analgésico. • Codeína, Dextrometorfano: opioides fracos usados como supressores da tosse, ou em dores
Outros Opioides ou Agonistas dos receptores opioides A maioria é sintética: <ul style="list-style-type: none"> • Metadona: usada no tratamento de toxicodependentes porque o seu síndrome de privação é menos forte. • Petidina: também chamada de Meperidina, usada na dor aguda. • Fentanil: alta potência permite a administração cutânea. • Loperamida: usado na diarreia. Não entra no cérebro (não passa a barreira hemato-encefálica). • Tramadol: não é opioide primariamente, mas sim facilitador da transmissão por serotonina. É agonista opioide μ fraco, usado em dores agudas e crónicas moderadas.
Agonistas parciais e Agonistas-antagonistas mistos Possuem comportamento misto apresentando atividade antagonista para determinados receptores enquanto apresentam atividade agonista em outros <ul style="list-style-type: none"> • Nalbufina: antagonista para receptores μ podendo reverter a depressão respiratória de outros opioides, e agonista para receptores κ o que lhe confere efeito de sedação e analgesia. • Buprenorfina: agonista parcial, maior semi-vida que a morfina. • Butorfanol: semelhante à nalbufina.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A MORFINA

A **morfina** é um fármaco narcótico e protótipo do grupo dos opioides, que é usado no tratamento sintomático da dor. Ela está presente no ópio e apresenta as seguintes propriedades:

- ✓ Analgesia
- ✓ Euforia e sedação
- ✓ Depressão respiratória
- ✓ Náusea e vômito
- ✓ Constricção pupilar (pupila puntiforme)
- ✓ Redução da motilidade gastrointestinal
- ✓ Liberação de histamina
- ✓ Tolerância e dependência



MORPHINE

USOS CLÍNICOS

- ✓ Dor crônica: é a primeira escolha no tratamento da dor crônica pós-operativa, no cancro e outras situações. Tem vindo a ser substituída como primeira escolha pelo fentanil.
- ✓ Dor aguda forte: em trauma, dor de cabeça (cefaleia), ou no parto. Não se devem usar nas cólicas biliares (lítase biliar ou pedra na vesícula) porque provocam espasmos que podem aumentar ainda mais a dor. Não é primeira escolha na dor inflamatória (são usados AINEs).
- ✓ Na anestesia geral é utilizado como adjuvante a gás anestésico principal (vide OBS⁴).

OBS⁴: Nenhum ansiolítico tem efeito analgésico, apenas os anestésicos e opioides. Porém, ao se realizar a anestesia, deve-se associar ansiolíticos (como os Benzodiazepínicos) para induzir o sono, reduzindo assim, a necessidade de altas doses de anestésicos gerais, uma vez que estes são, geralmente, muito tóxicos. Fazendo uso associado de opiáceos, por sua vez, aumenta mais ainda a eficácia de inibir a transmissão de impulsos dolorosos, sendo menos ainda necessária

a administração de altas doses de anestésicos gerais. Portanto, o anestésico deve sempre ser somado, então, a ansiolíticos (para indução do sono) e a opioides (para diminuição da dor).

EFEITOS TÓXICOS E PROCESSO DE ABSTINÊNCIA

Os narcóticos, sendo usados através de injeções intravenosas, ou em doses maiores por via oral, podem causar grande depressão respiratória e cardíaca. O indivíduo perde a consciência, com cianose devido a respiração muito fraca que quase não mais oxigena o sangue e a pressão arterial cai a ponto de o sangue não mais circular normalmente: é o estado de coma que se não for atendido pode levar à morte. Literalmente centenas ou mesmo milhares de pessoas morrem todo ano na Europa e Estados Unidos intoxicadas por heroína ou morfina. Além disso, como muitas vezes este uso é feito por injeção, com frequência, os dependentes acabam também por contrair infecções como hepatite e mesmo AIDS. No Brasil, uma destas drogas tem sido utilizada com alguma frequência por injeção venosa: é propoxifeno (principalmente o Algafan®). Acontece que esta substância é muito irritante para as veias, que se inflamam e chegam a ficar obstruídas.

Outro problema com estas drogas é a facilidade com que elas levam à dependência. Quando estes dependentes, por qualquer motivo, param de tomar a droga, ocorre um violento e doloroso **processo de abstinência**, com náuseas e vômitos, diarreia, câimbras musculares, cólicas intestinais, lacrimejamento, corrimento nasal, etc., que pode durar até 8-12 dias. Além do mais, o organismo humano se torna tolerante a todas estas drogas narcóticas. Ou seja, como o dependente destas não mais consegue se equilibrar sem sentir os seus efeitos ele precisa tomar cada vez doses maiores, se enredando cada vez mais em dificuldades, pois para adquiri-las é preciso cada vez mais dinheiro.

A **Metadona** é uma droga utilizada para tentar substituir a morfina (e amenizar os seus efeitos de dependência), pois ela age de maneira fraca (agonista fraca), mas prolongada, nos receptores μ , podendo promover um “desmame” de pacientes intoxicados com morfina.

CONTRAINDICAÇÕES DA MORFINA

- ✓ Hipertensão craniana como na meningite: pois os opioides acentuam ainda mais esta hipertensão, aumentando a volemia desta região.
- ✓ Gravidez: deve-se evitar opioides durante a gestação pois muitos deles atingem o feto, podendo realizar a depressão respiratória da criança ao nascer.
- ✓ Insuficiência renal
- ✓ Insuficiência hepática
- ✓ Patologias das vias biliares
- ✓ Juntamente com outros depressores do SNC, como álcool, benzodiazepinas e barbitúricos, antipsicóticos ou antidepressivos.

TOXICIDADE

Os sinais mais eminentes de intoxicação por morfina (e, conseqüentemente, por opioides) são: bradipneia, cianose, choque, pupilas puntiformes (contraídas ao máximo), sudorese fria, oligúria e anúria, relaxamento da musculatura esquelética. O tratamento imediato para intoxicações com opioides se baseia no suporte ventilatório (com intubação orotraqueal, se necessário) e uso de antídotos (antagonistas opioides, como a Naloxona).

ANTAGONISTAS OPIOIDES

Os antagonistas opioides são fármacos que têm efeitos de bloquear os receptores opioides, impedindo opioides endógenos ou administrados de atuar e servindo, assim, como antídotos. Os principais são:

- **Nalorfina**
- **Naloxona**: usada em casos de overdose para evitar depressão respiratória fatal. Usada também para verificar dependência de opioides. Em dependentes causa síndrome físico de privação imediatamente.

A **naloxone** é um fármaco usado para reverter estado de coma e depressão respiratória nas intoxicações opiáceas. Age como antagonista dos receptores opioides: em 30 segundos, ela consegue converter os efeitos de uma super-dosagem de opioides. Após uma cirurgia, por exemplo, deve-se eliminar o efeito residual da morfina utilizando a Naloxone como adjuvante na anestesia.

ANESTÉSICOS

(Professora Edilene Bega)

Anestesiologia é a especialidade médica que estuda os meios possíveis de proporcionar a ausência ou alívio da dor e/ou outras modalidades sensitivas ao paciente que necessita ser submetido a procedimentos médicos, como cirurgias ou exames diagnósticos, identificando e tratando eventuais alterações das funções vitais.

A anestesia é o procedimento médico que tem por finalidade promover um bloqueio das modalidades sensitivas de um modo geral. Para realizar tal função, ela pode agir de duas maneiras: com integridade da consciência (anestesia local ou regional) ou ocorrendo inconsciência (anestesia geral).

ANESTÉSICOS LOCAIS

Os **anestésicos locais** são um grupo de fármacos utilizados para induzir a anestesia em nível local, sem produzir inconsciência. Sua utilização baseia-se na infiltração de substâncias anestésicas nas proximidades da área a ser operada, usualmente empregada em cirurgias de superfície de pequeno ou médio porte.

Auxiliam no tratamento da dor pós-operatória quando utilizada sozinha ou em associação com outras técnicas anestésicas. Para isso, eles bloqueiam a condução nervosa de impulsos sensitivos da periferia para o SNC, bloqueando canais de sódios de nervos segmentares. São indicados para anestesia de mucosa, anestesia infiltrativa e anestesia regional (como a raquianestesia), quando não é necessária a perda da consciência.

Os anestésicos locais podem ser classificados em dois grupos:

- **Amino-ésteres:** são biotransformados por pseudocolinesterases plasmáticas, e podem competir com outras drogas que sejam biotransformadas por estas mesmas enzimas (fenômeno que faz com que este anestésico dure mais tempo no organismo, e a anestesia se torne mais demorada). Seus principais representantes são:
 - **Benzocaína:** atua bloqueando a condução de impulsos nervosos e diminuindo a permeabilidade da membrana neuronal ao iodeto de sódio. É absorvido de forma rápida através das mucosas. É quase insolúvel em água e tem indicações tópicas e orotraqueal. O começo da ação evidencia-se instantaneamente e prolonga-se por 15 a 20 minutos. Se forem absorvidas grandes quantidades através da mucosa, as ações no sistema nervoso central podem produzir estimulação ou depressão. As ações sobre o sistema cardiovascular produzem depressão, excitação e condução cardíaca.
 - **Cocaína:** de uso tópico, pode ser aplicada também na mucosa nasal, para intubação e cirurgias. A dose máxima não pode exceder 3mg/dia. Sensibiliza o miocárdio às catecolaminas e podendo causar hipertensão.
 - **Procaína** (Novocain®): apresenta baixa potência, início rápido e curta duração. Pode ser utilizada nas infiltrações de pele e bloqueios espinhais. É usada principalmente para reduzir a dor da injeção intramuscular da penicilina, e também na odontologia.
 - **Tetracaína:** é um fármaco popular na anestesia subaracnoidea, apresentando uma potência 10 a 15 vezes maior que a procaína. Tem início de ação rápido (com bloqueio motor intenso, maior que o sensitivo) e de duração prolongada quando administrado com epinefrina.
 - **Cloroprocaína:** apresenta uma baixa toxicidade e rápido início de ação.
- **Amino-amidas:** são biotransformadas por peroxidases hepáticas e, com isso, indivíduos portadores de insuficiência hepática podem apresentar um tempo prolongado e indesejado de anestesia. Seus principais representantes são:
 - **Lidocaína** (Xilocaina®): bastante difundido por sua versatilidade, potência e moderada duração de ação. Pode ser usada para infiltração periférica ou para bloqueio do neuroeixo. Em raquianestesias, produz bloqueio motor e sensitivo bem acentuado. A Xilocaina® 2% é, inclusive, o anestésico de escolha para bloqueios locais para a realização de suturas simples.
 - **Prilocaina:** age bloqueando o impulso nervoso, ao diminuir a permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio.
 - **Mepivacaína:** aplicação semelhante à lidocaína, apresentando uma duração maior quando usada no espaço peridural.
 - **Etidocaína:** tem início da ação mais rápido que a bupivacaína, devido à sua alta lipossolubilidade.
 - **Bupivacaína:** seu tempo de ação é mais prolongado.
 - **Ropivacaína:** apresenta como peculiaridade por ser comercializada na forma de isômero puro. É responsável por excelente analgesia no pós-operatório, quando utilizada no espaço peridural e para infiltração em bloqueios periféricos.
 - **Levobupivacaína:** ação analgésica semelhante à da bupivacaína racêmica, com vantagem ser menos tóxica.

INDICAÇÕES DA ANESTESIA LOCAL

Basicamente, a utilização de anestésicos locais é indicada para anestesia de mucosa, anestesia infiltrativa e anestesia regional (raquianestésias e anestésias peridurais).

ESTRUTURA E PROPRIEDADES QUÍMICAS

Os anestésicos locais são bases fracas com pKa acima de 7,4, razão pela qual são parcialmente ionizados em pH fisiológico, apresentando uma boa capacidade de penetração na membrana axônica e bainha nervosa. Em solução, os anestésicos locais estão em equilíbrio na forma ionizada e não-ionizada.

Todo o mecanismo de ação dos anestésicos locais, assim como as diferenças farmacológicas observadas entre os diferentes agentes, estão intimamente relacionados à sua estrutura química. Reconhece-se na fórmula geral dos anestésicos locais três partes fundamentais: **Radical Aromático Hidrofóbico + Cadeia Intermediária + Grupo Amina Terciária Hidrofílica**.

MECANISMO DE AÇÃO

Anestésicos locais são substâncias que em concentrações apropriadas bloqueiam, de forma totalmente reversível, a geração e a propagação de impulsos elétricos em tecidos excitáveis, bloqueando, inicialmente, o componente sensitivo e, logo depois, o motor. Os anestésicos locais são bases fracas poucos solúveis e instáveis. Apresentados como sais ácidos (cloridratos), tornam-se mais solúveis, com maior estabilidade em solução com pH de 5 a 6. Existem três características que interessam para uso clínico: ação, a potência e a duração.

A literatura diverge quanto ao mecanismo específico de ação dos anestésicos locais. Contudo, abordaremos aqui as quatro principais e mais aceitas teorias:

1ª Teoria: os anestésicos locais agem inibindo a condução nervosa dos nervos periféricos, diminuindo a permeabilidade do Na⁺ e, deste modo, impedindo a despolarização da membrana.

2ª Teoria: a fração lipossolúvel do anestésico local expande a membrana celular, interferindo com a condutância elétrica dependente das concentrações de Na⁺.

3ª Teoria: os anestésicos locais geram alterações das cargas na superfície da membrana, em especial, nos nódulos de Ranvier.

4ª Teoria: os anestésicos locais, em uma segunda fase, causariam uma deslocação dos íons cálcio, diminuindo a condutância ao Na⁺ e a propagação do potencial de ação.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

- **Potência:** guarda relação direta com a lipossolubilidade do fármaco. Eventualmente, a alta lipossolubilidade de um agente pode diminuir sua potência *in vivo* devido à perda de anestésico para sítios inespecíficos, diminuindo a quantidade de fármaco disponível para exercer o bloqueio neural.
- **Peso molecular:** está relacionado com a movimentação dos anestésicos locais no canal de sódio da membrana nervosa e apresenta influência na taxa de dissociação dos anestésicos locais de seus sítios receptores.
- **Grau de lipossolubilidade:** é o principal determinante da potência anestésica intrínseca. Quanto maior a lipossolubilidade, maior a toxicidade e menor a margem de segurança do anestésico local.
- **Grau de ionização (pKa):** a velocidade de ação dos anestésicos locais guarda relação inversa com seu grau de ionização que, por sua vez, depende do pKa do fármaco e do pH do meio em que é dissolvida. Por exemplo, a Lidocaína, cujo pKa é 7,7, tem, no pH fisiológico, maior concentração de forma não-ionizada (sem íons H⁺) que a Bupivacaína, cujo pH é 8,1. Isso acontece porque a Bupivacaína é uma base mais forte que a Lidocaína e se ioniza (recebe íons H⁺) mais facilmente. Assim sendo, a instalação do bloqueio com a Lidocaína é mais rápida.
- **Início e Duração:** tem relação direta com o grau de ligação à proteína plasmática. Quanto mais afinidade por proteínas tem o fármaco, menor será a sua fração livre no plasma, o que diminui a sua ação. Quanto ao início de ação dos fármacos, temos:
 - Início rápido: lidocaína, mepivacaína, prilocaína e etidocaína.
 - Início intermediário: bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína.
 - Início lento: procaína e tetracaína.

CARACTERÍSTICAS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

- ✓ Bloqueiam a condução nervosa de impulsos sensitivos da periferia para o SNC. Por esta razão, pode ser utilizados para a realização de anestesia regional com o uso da raquianestesia e anestesia peridural.
- ✓ Bloqueiam os canais de sódio
- ✓ Não produzem inconsciência
- ✓ Efeitos adversos resultam da absorção: é um efeito sistêmico que acontece quando o anestésico ganha a corrente sanguínea, podendo causar convulsão e arritmias.

ANESTÉSICOS GERAIS

Os **anestésicos gerais** têm como objetivo gerar uma depressão do total do SNC, sem a manutenção da consciência. Os principais objetivos da anestesia geral são:

- ✓ Bloqueio ou insensibilidade à dor;
- ✓ Promover a inconsciência;
- ✓ Bloquear e evitar reflexos autonômicos (neurovegetativos) indesejáveis;
- ✓ Promover amnésia anterógrada, isto é, fazer com que tudo que acontece após a anestesia seja esquecido pelo paciente;
- ✓ Promover o relaxamento muscular.

Para promover todos esses efeitos, os anestésicos gerais contam com o auxílio de diversas classes de fármacos coadjuvantes (para construir a chamada *anestesia balanceada*), tais como:

- **Coadjuvantes pré-anestésicos:**
 - **Anticolinérgicos (Atropina, Copolamina):** usam-se bloqueadores muscarínicos para proteger o coração de uma eventual parada durante a indução anestésica (o Halotano, por exemplo, é um anestésico inalatório que pode levar a uma parada cardíaca muito facilmente).
 - **Antieméticos:** para inibir náusea e vômito durante a anestesia (efeito que pode ser desencadeado por analgésicos opióides).
 - **Anti-histamínicos:** para evitar a reação alérgica e, principalmente, cooperar na sedação (ajudando a minimizar a quantidade de anestésico a ser administrado).
 - **Barbitúricos:** tanto ajudam na sedação, quanto na velocidade desta sedação. O Tiopental, por exemplo, é um anestésico geral que atua de maneira tão veloz que pula um dos estágios da anestesia (fase excitatória).
 - **Benzodiazepínicos:** utilizados para tratar a ansiedade, sendo, por muitas vezes administrados 24h antes da anestesia. Apresenta um efeito excelente para amnésia anterógrada.
 - **Opióides:** apresentam um satisfatório efeito anestésico (é válido lembrar que os anestésicos, basicamente, não apresentam efeitos analgésicos – daí a necessidade da coação de opióides).
- **Relaxantes musculares:**
 - **Succinilcolina:** relaxante muscular despolarizante utilizado em anestésias para a realização de intubação, apresentando efeito de 1 a 3 minutos.
 - **Atracúrio e Vicurônio:** relaxantes musculares não-despolarizantes cuja ação é inibida pela anti-AChE.

A administração de drogas pré-anestésicas tem a finalidade de: abolir a dor, produzir a sedação, potencializar vias aéreas, bloquear o vago e reduzir o metabolismo. Os **ansiolíticos** (como os benzodiazepínicos) são amplamente utilizados na pré-anestesia para o combate da **ansiedade**. Os benzodiazepínicos, melhor que qualquer outra droga, têm um efeito capaz de promover amnésia anterógrada muito efetivo e interessante para as anestésias.

OBS¹: É necessário diferenciar a **ansiedade fisiológica** da **ansiedade patológica**, realizando uma boa anamnese pré-operatória com o paciente e seus familiares. Os sinais do SNA em resposta à ansiedade patológica são: diarreias, tonturas, hiperidroses, hipertensão, taquicardias em repouso, midríase pupilar, inquietação, atividade central exacerbada, tremores, urgências urinárias, formigamentos e fobias.

OBS²: **Ansiedade x Medo:** A ansiedade decorre de um estímulo desconhecido, imaginário, vago e conflituoso. Já o medo é um sinal de alerta como resposta a um estímulo conhecido, definido e não-conflituoso.

OBS³: É necessário, também, diferenciar duas classes de psicofármacos muito parecidas, que são os hipnóticos e os ansiolíticos. A diferenciação entre esses dois tipos de drogas não é fácil, do ponto de vista prático. Drogas ansiolíticas são drogas que buscam aliviar a ansiedade e dar tranquilidade (além de sedação, em alguns casos), enquanto drogas hipnóticas buscam apenas induzir o sono. No entanto, drogas sedativas, dependendo da dosagem, também são indutoras do sono, enquanto drogas que visam induzir o sono também apresentam efeitos tranquilizantes. De um modo geral, temos:

- **Hipnóticos** são utilizados no estímulo do sono (casos de insônia). Diferentemente dos sedativos, os hipnóticos buscam apenas induzir ao sono. Os principais representantes são:
- **Ansiolíticos** são fármacos que atuam na diminuição da atividade do SNC, são, por sua vez, hipnóticos e redutores da ansiedade. Administradas em grandes quantidades, os ansiolíticos provocam morte por parada cardiorrespiratória. O grupo dos *Benzodiazepínicos* constitui a categoria de drogas mais expressivas no uso clínico atual. Não se utiliza barbitúricos como ansiolíticos por serem muito tóxicos, servindo apenas para anestésicos gerais endovenosos e anticonvulsivantes.

No que diz respeito, necessariamente, aos anestésicos gerais, podemos citar duas grandes classes: os **anestésicos inalatórios** e os **anestésicos venosos**. Ambas, promovem um estado de inconsciência reversível, imobilidade, analgesia e bloqueio dos reflexos autonômicos obtidos pela administração de fármacos específicos adjuvantes.

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os anestésicos inalatórios desenvolvem suas ações farmacológicas principais no sistema nervoso central, onde inibem a percepção da sensibilidade. Já as ações secundárias, colaterais, são exercidas sobre os outros sistemas do organismo. Seu mecanismo de ação consiste na expansão das membranas celulares, desarranjo dos canais iônicos e sensibilização de enzimas superficiais.

Basicamente, os anestésicos inalatórios são utilizados quando se deseja uma anestesia de maior duração, possibilitando o controle regulatório da profundidade da anestesia.

Os principais representantes são:

- **Halotano:** é um hidrocarboneto halogenado coadministrado com óxido nitroso (pois este é pouco solúvel no sangue), opiáceos e/ou anestésicos locais. Ao contrário dos outros agentes anestésicos usados atualmente, que são derivados do éter, o halotano é um derivado alcano. Não causa irritação, é bem tolerado e é um potente hipnótico. O Halotano parece influenciar menos a resistência vascular coronariana do que o Isoflurano. Diferentemente dos demais anestésicos inalatórios, a frequência cardíaca diminui em parte porque as respostas simpáticas estão deprimidas (efeito central do anestésico) e em parte por efeito direto sobre o nóculo sinoatrial e o sistema de condução, levando à redução da velocidade de geração e condução de impulsos. Suas principais características são:

✓ Vagomimético	✓ Hipotensão (Fenilefrina)
✓ Capaz de causar arritmias cardíacas	✓ Produz metabólitos tóxicos (que causam febre, náuseas, vômitos, anorexia, sinais de hepatite)
✓ Hipercapnia	✓ Não-hepatotóxico em pacientes pediátricos.
✓ Promove aumento plasmático de catecolaminas	
- **Enflurano:** é um hidrocarboneto halogenado responsável por realizar indução e recuperação rápida. A estabilidade do ritmo cardíaco na presença de epinefrina circulante (endógena ou exógena) é maior com o isoflurano e menor com o halotano, ocupando o enflurano uma posição intermediária. Suas principais características são:

✓ Menor ocorrência de arritmias	✓ Excitação do SNC
✓ Efeito curare-simile (ou seja, não necessita a utilização de Atracúrio para relaxamento muscular, pois o Enflurano já possui esta propriedade)	✓ É nefrotóxico
	✓ Contraindicado em pacientes com distúrbios convulsivos
- **Isoflurano:** também é um hidrocarboneto halogenado, mas foi recentemente estudado. Ele produz menor alteração do débito cardíaco, em função do menor efeito inotrópico negativo quando comparado ao halotano e ao enflurano. Gera aumento da frequência cardíaca e este efeito parece ter mediação central. Causa a maior redução da resistência vascular sistêmica quando comparado ao halotano e ao enflurano. O ritmo cardíaco é notavelmente estável, constituindo uma vantagem definida sobre o halotano e, em menor extensão enflurano. Em níveis mais profundos de anestesia, o isoflurano aumenta fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, a pressão craniana, mas ainda assim em menor extensão do que a com o halotano. Esta característica do isoflurano é de grande importância em anestesia para neurocirurgia. Suas principais características são:

✓ Baixa toxicidade, pouco biotransformado	✓ Não provoca atividade convulsivante
✓ Hipotensão	✓ É bastante indicado nas neurocirurgias
✓ Não induz arritmias	
- **Metoxiflurano:** é o mais potente por ser muito lipossolúvel. Suas principais características são: muito empregado na obstetrícia (não relaxa o útero); é nefrotóxico.
- **Sevoflurano:** é um agente inalatório que não irrita as vias aéreas. O débito cardíaco é preservado em concentrações de uso clínico. Não altera significativamente a frequência cardíaca, o que é benéfico para o portador de doença isquêmica do miocárdio, uma vez que não há aumento do consumo de oxigênio pelo órgão nem diminuição do tempo disponível para o enchimento coronariano durante a perfusão. Suas principais características são:

✓ Conveniente para indução com emprego de máscara em crianças
✓ Útil para anestesia de pacientes coronariopatas
✓ Captação e eliminação rápidas
- **Óxido nitroso:** é um analgésico potente, mas é um fraco anestésico geral, sendo, portanto, necessária a sua administração em associação a outros fármacos adjuvantes. É o mais seguro dos anestésicos gerais, desde que administrado com pelo menos 20% de oxigênio (retarda a captação de O₂ no período de recuperação). A frequência cardíaca não se altera ou diminui ligeiramente, a resistência vascular sistêmica eleva-se e não há alteração da pressão arterial média. Suas principais características são: Efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular e fluxo sanguíneos cerebral; Menos hepatotóxico.

OBS³: As principais propriedades dos anestésicos inalatórios estão descritas logo abaixo:

- **Potência:** depende da Concentração Alveolar Mínima (CAM: definida pela concentração de anestésico capaz de manter 50% de uma população insensível a um estímulo doloroso padronizado como a incisão da pele com bisturi) e de sua lipossolubilidade.
- **Captação e distribuição:** são regidos pela pressão parcial do gás (depende da frequência respiratória); pela solubilidade no sangue (depende da propriedade físico-química inerente a cada gás); e pela captação tecidual (depende do fluxo sanguíneo tecidual).
- **Mecanismo de ação:** não-seletivo. Os anestésicos inalatórios desenvolvem suas ações farmacológicas principais no sistema nervoso central, onde inibem a percepção da sensibilidade. Já as ações secundárias, colaterais, são exercidas sobre os outros sistemas do organismo. Seu mecanismo de ação consiste na expansão das membranas celulares, desarranjo dos canais iônicos e sensibilização de enzimas superficiais.

ANESTÉSICOS VENOSOS

São utilizados para induzir a anestesia e, se for o caso, mantê-la por curto período de tempo. São bastante eficazes para se burlar a fase excitatória da anestesia, que é indesejável. De um modo geral, os anestésicos venosos são **drogas barbitúricas**, e têm como características:

- ✓ Anestésicos potentes
- ✓ Analgésicos fracos
- ✓ Ação ultracurta: por ter alta lipossolubilidade
- ✓ Metabolismo lento
- ✓ Efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular, mas pode contribuir para a hipotensão
- ✓ Causam apneia, tosse, laringoespasma e broncoespasmo
- ✓ Podem causar, facilmente, parada cardiorespiratória.
- ✓ Contraindicados em pacientes com porfiria

Os agentes mais utilizados em anestesia venosa são:

- **Sedativos hipnóticos:** é nome que se dá aos medicamentos capazes de reduzir a ansiedade e exercer um efeito calmante, com pouco ou nenhum efeito sobre as funções motoras ou mentais. Os efeitos hipnóticos envolvem uma depressão mais profunda do sistema nervoso central (SNC) do que a sedação, o que pode ser obtido com a maioria dos medicamentos sedativos, aumentando-se simplesmente a dose. A depressão gradativa dose-dependente da função do SNC constitui uma característica dos agentes sedativos-hipnóticos, na seguinte ordem: sedação, hipnose, anestesia, efeitos sobre a respiração/função cardiovascular e coma. Cada medicamento difere na relação entre a dose e o grau de depressão do SNC. Os principais representantes desta classe são: Propofol (Diprivan®), Midazolam (Dormonid®), Etomidato (Hipnomidato®), Lorazepam (Lorax®, Mesmerim®) Metoexital e Tiopental (Northia®). O Lorazepam e Midazolam, ambos classificados como benzodiazepínicos, são os mais potentes anestésicos venosos, facilitando a amnésia anterógrada sem causar sedação.
 - **Propofol** (Diprivan®): sedativo/hipnótico de eleição usado na indução ou manutenção de grandes anestésias, mas que requer suplementação com narcóticos para analgesia. Como outros indutores de ação rápida, o tempo de meia-vida de equilíbrio circulação-cérebro é aproximadamente de 1~3 minutos, dependendo da velocidade da indução da anestesia. O mecanismo de ação proposto é atividade agonista de receptores do tipo GABA. Sua ligação provocaria a abertura de canais de íons cloreto levando à hiperpolarização neuronal. Diminui a pressão arterial sem deprimir o miocárdio e reduz a pressão intracraniana. Importante ressaltar que Propofol foi um dos medicamentos administrados ao cantor Michael Jackson antes de sua morte, segundo os legistas que examinaram o corpo do astro pop.
 - **Midazolam** (Dormonid®): muito utilizado para anestesia pediátrica, é um benzodiazepínico hidrossolúvel que têm propriedades hipnóticas-sensitivas, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes, relaxantes musculares (ação central), etc. O Midazolam confere uma boa estabilidade hemodinâmica e pode causar depressão respiratória dose-dependente.
 - **Etomidato:** derivado imidazólico que apresenta melhor controle hemodinâmico durante a indução. Algumas de suas particularidades são a estabilidade cardiovascular e a inibição do eixo hipotálamo hipofisário quando administrado em infusão contínua. Diminui a pressão intracraniana. Não libera histamina e sua dose letal é 16 vezes maior do que a dose terapêutica.
 - **Tiopental sódico:** o tiopental, conhecido como *tiopentato de sódio*, é um barbitúrico de ação rápida, depressor do sistema nervoso central, utilizado principalmente em anestesia e hipnose. É um derivado barbitúrico administrado intravenosamente para a indução de anestesia geral ou para a produção de anestesia completa de curta duração. Também é usado para hipnose, para o controle de estados convulsivos e é um dos fármacos usados na injeção letal, causando sedação do criminoso para a posterior injeção de brometo de pancurônio e, por fim, cloreto de potássio (que induz à parada cardíaca). Atua sobre os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA). Tem sido usado em pacientes neurocirúrgicos para redução da pressão intracraniana. Não produz qualquer excitação, mas tem

escassas propriedades como analgésico e relaxante muscular. Doses baixas têm-se mostrado analgésicas, reduzindo o limiar da dor.

- **Fármacos com atividade dissociativa:** a *anestesia dissociativa* é um tipo de anestesia que favorece a ativação dos sistemas psicológicos e, com isso, o paciente pode apresentar algumas alterações comportamentais, fazendo com que o paciente, muito frequentemente, passe por experiências como ilusões ou pesadelos. O principal representante desta classe é a Cetamina (Clortamina®, Ketamin S®).
 - **Cetamina (Ketamina):** anestésico de curta ação que induz um estado de dissociação (parece estar acordado, mas está inconsciente e não sente dor). Fornece sedação, amnésia e imobilidade. Indicada quando não se deseja depressão circulatória (estimula o tônus simpático). É contraindicada em hipertensos ou vítimas de AVC. Produz alucinações no período pós-anestésico.

PRINCIPAIS ADJUVANTES DA ANESTESIA VENOSA

- **Agonistas α_2 :** os receptores α_2 da membrana pré-sináptica, ao serem ativados, como vimos em capítulos anteriores, inibem a secreção de noradrenalina e, deste modo, inibem o fluxo simpático em nível central, aliviando toda a cadeia hipertensiva característica do sistema nervoso simpático. Os principais representantes agonistas α_2 são a Dexmedetomidina e Clonidina. A **Clonidina** é um agonista adrenérgico de ação direta do receptor adrenérgico α_2 , prescrito antigamente como agente anti-hipertensivo. Foram encontrados novos usos, incluindo o tratamento de alguns tipos de dor neuropática, desintoxicação por opioides, hiperidrose do sono e usos fora de indicação, para neutralizar os efeitos secundários dos medicamentos estimulantes como o metilfenidato ou as anfetaminas.
- **Opioides:** são derivados sintéticos da morfina e que devem ser incluídos como componentes da técnica da anestesia venosa, merecendo destaque os de uso corrente como Fentanil (muito potente, com cerca de 100 vezes da potência da morfina), Sufentanil (mais potente dos opioides, com cerca de 10 vezes da potência do Fentanil), Alfentanil (opioide de pequena potência, com cerca de 1/15 da potência da morfina) e, mais recentemente, o Remifentanil (também tem baixa potencia). Essas drogas oferecem uma boa estabilidade hemodinâmica durante a anestesia.
De fato, os opioides são **potentes analgésicos** (o que é interessante para diminuir as doses dos anestésicos, que são extremamente tóxicos), porém não fornecem boa amnésia (daí a necessidade de associar drogas ansiolíticas, como os Benzodiazepínicos). Podem causar hipotensão, depressão respiratória e rigidez muscular, náuseas e vômito. **Fentanila** é mais frequente do que a morfina. Podem ser antagonizados pela **Naloxona**.
- **Droperidol com fentanila (Innovar®):** antipsicóticos que causam **neuroleptoanalgesia** por bloqueio adrenérgico. Possuem as seguintes propriedades: são sedativas, antieméticas e anticonvulsivantes. Podem causar movimentos musculares extrapiramidais (contra-indicado no Parkinson). Quando associado a um anestésico (como o óxido nitroso) produz neuroleptoanestesia.

FASES E ESTÁGIOS DA ANESTESIA

A seleção de um anestésico tem como finalidade fornecer um **regime anestésico seguro e eficiente**, com base na natureza da intervenção cirúrgica, no estado atual da fisiologia do paciente e na farmacologia.

Todas as drogas administradas na anestesia geral tem o intuito de promover vários fenômenos, sendo a inconsciência o principal deles, e que caracteriza a anestesia geral. As fases da anestesia geral são, portanto, as seguintes.

1. **Indução:** inconsciência, com o uso dos anestésicos, e intubação, por meio do uso dos coadjuvantes (como os bloqueadores neuromusculares). Os anestésicos endovenosos (como o Tiopental) são utilizados para induzir anestésias de cirurgias pequenas, enquanto os anestésicos inalatórios são utilizados para processos prolongados, de modo que seja possível controlar a profundidade dessa anestesia.
2. **Manutenção:** ajuste da quantidade de droga inalada e/ou infundida, minuto a minuto, baseando-se em parâmetros clínicos e dados fornecidos através da monitorização do paciente.
3. **Recuperação:** Retorno a consciência com a retirada do anestésico.

OBS⁴: Estágios da anestesia profunda.

- **Estágio I (Analgesia):** paciente com inibição da transmissão sensorial, mas desperto e responsivo.
- **Estágio II (Excitação):** fase caracterizada por delírios e comportamento agressivo/violento. É um estágio indesejado, sendo prevenido pelo uso de pentobarbital (intermediário do Tiopental) endovenoso.
- **Estágio III (Anestesia Cirúrgica):** fase de respiração regular e relaxamento da musculatura. O reflexo pupilar diminui e movimentos oculares cessam até a pupila ficar fixa.
- **Estágio IV (Paralisia Bulbar):** grave depressão dos centros respiratório e vasomotor. Pode ocorrer morte abruptamente, se o paciente não estiver bem assistido e devidamente ventilado.

FUNDAMENTOS DA ANESTESIA GERAL

Em resumo, os componentes de uma anestesia geral são a analgesia, hipnose, controle dos reflexos autonômicos e relaxamento muscular. Obviamente, todos estes fenômenos não são obtidos utilizando-se apenas um fármaco; na atualidade, para realização de uma anestesia geral e todas essas propriedades, utiliza-se comumente:

- ✓ Hipnóticos e/ou Ansiolíticos visando inconsciência, amnésia
- ✓ Opioides visando analgesia e proteção contra os reflexos autonômicos
- ✓ Bloqueadores neuromusculares visando imobilidade e maior facilidade de intubação
- ✓ Bloqueios regionais associados visando analgesia e proteção autonômica
- ✓ Fármacos adjuvantes visando efeitos diversos como controle da pressão arterial, frequência cardíaca, tratamento de intercorrências tais como alergias entre outras funções

Embora as drogas utilizadas nos mais diversos serviços possam variar, um esquema básico, porém bastante prático, para a realização da anestesia geral se baseia na seguinte sequência:

(1) Preparação pré-anestésica com uso de ansiolíticos, como os benzodiazepínicos Midazolam (Dormind®) ou Diazepam (Vallium®);

(2) Indução anestésica com Etomidato, Tiopental, Propofol ou Midazolam (vide OBS⁵). O Propofol pode ser administrado em *bolus* quando se procura apenas indução anestésica, como pode ser administrado em bomba de infusão, garantindo, também, a manutenção da anestesia (e dispensando, de certa forma, a necessidade de anestesia inalatória).

(3) Bloqueio neuromuscular com Succinilcolina e, posteriormente, Rancurônio para manutenção (a cada 40min, basicamente) para facilitar a intubação orotraqueal.

(4) Analgesia através do uso de opioides, como Fentanil, Sulfentanil, Anfentanil ou Morfina (vide OBS⁶).

(5) Manutenção anestésica através do uso de Propofol em bomba de infusão e/ou anestesia inalatória (com Sevoflurano, Isoflurano e/ou Halotano + Óxido Nitroso + Oxigênio). Na fase de manutenção anestésica e intra-operatório, outros fármacos adjuvantes podem ser necessários a depender da necessidade clínica do paciente, tais como Anti-inflamatórios, Antibióticos, Antieméticos (Metoclopramida – Plasil®, Dimenidrinato – Dramin®), Antiespasmódicos, Anticolinérgicos, Antiarrítmicos, Anti-hipertensivos, etc.

(6) Recuperação anestésica, fazendo uso de Neostigmina (antídotos para os bloqueadores neuromusculares) e Atropina (anticolinérgico utilizado para minimizar os efeitos bradicárdicos da Neostigmina e para diminuir secreções brônquicas). Para minimizar o efeito anestésico, diminui a anestesia inalatória gradativamente, mantendo apenas o oxigênio e/ou ar ambiente.

OBS⁵: A indução anestésica pode ser obtida através do uso de qualquer sedativo/hipnótico. Entretanto, a escolha deve levar em consideração algumas propriedades e características de cada um dos fármacos:

- ✓ O Tioptenal pode ser interessante para burlar a fase excitatória
- ✓ Midazolam ou diazepam devem ser usados para rápida sedação de pacientes agudamente agitados.
- ✓ Propofol é o sedativo preferido quando o acordar rápido (Ex: avaliação neurológica) é importante.
- ✓ Midazolam é recomendado somente para uso em curto prazo, já que produz tempo de despertar e de extubação imprevisíveis com infusões mais longas que 48-72 horas.
- ✓ Lorazepam é recomendado para sedação em muitos pacientes, intermitente ou continuamente.

OBS⁶: Quanto a analgesia durante a manutenção anestésica, em resumo, temos (*Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult, 2002*):

- ✓ Fentanil é o sedativo preferencial pelo rápido início de analgesia em pacientes agudamente angustiados.
- ✓ Fentanil é preferível para pacientes com instabilidade hemodinâmica ou insuficiência renal.
- ✓ Morfina e Hidromorfona são preferíveis para terapia intermitente por causa do seu efeito mais prolongado.
- ✓ A sedação de pacientes críticos agitados só deve ser iniciada após assegurar analgesia adequada e tratamento de causas fisiológicas reversíveis.

OBS⁷: A inconsciência pode não ocorrer nos casos em que se deseje algum grau de proteção ao paciente ou em situações de extremo risco de morte, como: gravidez, traumatizado multisistêmico, idosos e pacientes com algum grau de choque, seja ele hipovolêmico, séptico ou cardiogênico. Quanto maior a profundidade da anestesia, maior o grau de inconsciência.